

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Chika NAKANISHI, et al.

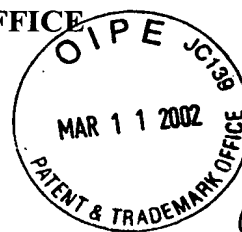
SERIAL NO: 10/022,874

FILED: December 20, 2001

FOR: DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVES

GAU:

EXAMINER:



REQUEST FOR PRIORITY

ASSISTANT COMMISSIONER FOR PATENTS  
WASHINGTON, D.C. 20231

SIR:

- ☐ Full benefit of the filing date of U.S. Application Serial Number , filed , is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §120.
- ☐ Full benefit of the filing date of U.S. Provisional Application Serial Number , filed , is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119(e).
- ☒ Applicants claim any right to priority from any earlier filed applications to which they may be entitled pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119, as noted below.

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicants claim as priority:

COUNTRY

JAPAN

APPLICATION NUMBER

11-177491

MONTH/DAY/YEAR

June 23, 1999

Certified copies of the corresponding Convention Application(s)

- ☒ is submitted herewith
- ☐ Will be submitted prior to payment of the Final Fee
- ☐ Were filed in prior application Serial No. filed
- ☐ Were submitted to the International Bureau in PCT Application Number  
Receipt of the certified copies by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.
- ☐ (A) Application Serial No.(s) were filed in prior application Serial No. filed ; and
- ☐ (B) Application Serial No.(s)
- ☐ are submitted herewith
- ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee

Respectfully Submitted,

OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,  
MAIER & NEUSTADT, P.C.

Norman F. Oblon

Registration No. 24,618

Daniel J. Pereira

Registration No. 45,518



22850

Tel. (703) 413-3000  
Fax. (703) 413-2220  
(OSMMN 10/98)

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

1999年 6月23日

出 願 番 号

Application Number:

平成11年特許願第177491号

[ST.10/C]:

[JP1999-177491]

出 願 人

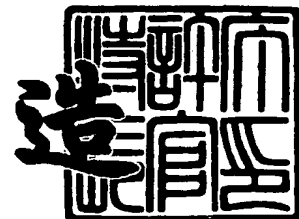
Applicant(s):

味の素株式会社

2002年 2月 1日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2002-3003085

【書類名】 特許願

【整理番号】 99-130

【提出日】 平成11年 6月23日

【あて先】 特許庁長官殿

【発明の名称】 ジヒドロピリジン誘導体

【請求項の数】 20

【発明者】

    【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社  
                        医薬研究所内

    【氏名】 中西 千賀

【発明者】

    【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社  
                        医薬研究所内

    【氏名】 増澤 陽子

【発明者】

    【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社  
                        医薬研究所内

    【氏名】 萩原 雅子

【発明者】

    【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社  
                        医薬研究所内

    【氏名】 大野 誠治

【発明者】

    【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社  
                        医薬研究所内

    【氏名】 丹羽 誠司

【発明者】

    【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社  
                        医薬研究所内

【氏名】 鬼頭 守和

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 高原 章

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 小野 幸胤

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 武田 智子

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 梶ヶ谷 友希

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 小金井 肇

【特許出願人】

【識別番号】 000000066

【氏名又は名称】 味の素株式会社

【代表者】 江頭 邦雄

【電話番号】 03-5250-8178

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 011202

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】	明細書	1
【物件名】	要約書	1
【プルーフの要否】	要	

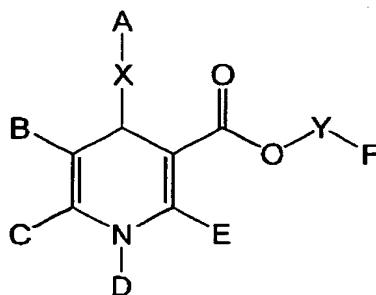
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ジヒドロピリジン誘導体

【特許請求の範囲】

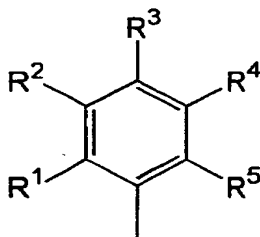
【請求項 1】 下記一般式（1）で示されるジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩。

【化 1】



〔Aは、下記一般式（2）で表される基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、チオフェン-3-イル基、チオフェン-2-イル基、フラン-3-イル基、フラン-2-イル基、ピリジン-4-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-2-イル基、インドール-2-イル基、インドール-3-イル基のいずれかを表し、

【化 2】

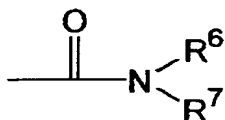


（式中R1、R2、R3、R4、R5はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール基、アリール低級アルコキシ基、ま

たはアロイル基を表す。)

Bは、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、アセチル基、または下記一般式(3)で表される基、

【化3】



(式中R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>は同一でも相異なってもよく水素原子、低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、1または2つの低級アルキル基で置換されたアミノ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アミノ低級アルケニル基、カルボキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基、環状アルキル基(但し、環中にヘテロ原子を含んでいても良い)で置換された低級アルキル基、アリール低級アルケニル基、アリール低級アルキルオキシカルボニル低級アルキル基を示し、また、R<sup>6</sup>とR<sup>7</sup>は一緒になって環形成しても良く、この環はヘテロ原子を含んでいても良くヘテロ原子が窒素原子のときは置換基を有していても良い。)

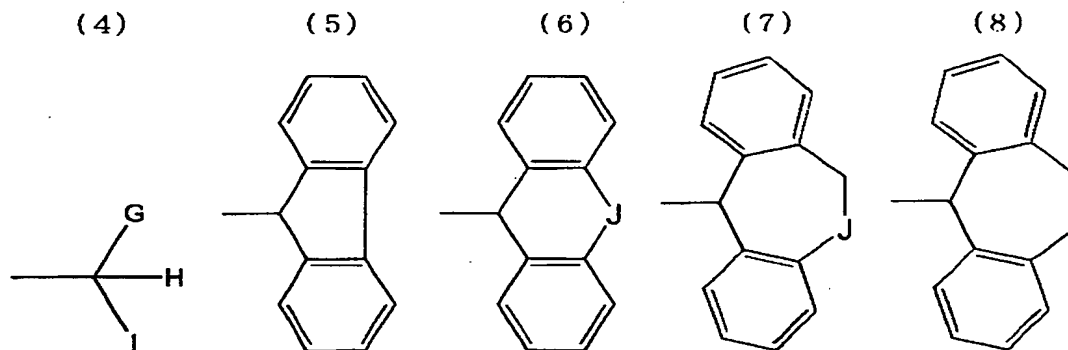
C、Eは、同一でも相異なってもよく水素原子、低級アルキル基、ジメトキシメチル基、シアノ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、アミノ低級アルキル基(但しアミノ基は低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基で一置換又は二置換されていてよい)、アジド低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基、環状アルキル基(但し、環中にヘテロ原子を含んでいても良い)で置換された低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基(但しカルバモイル基は低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基で一置換又は二置換されていてよい)を表す。

Dは、水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アリール低級

アルキル基を表し、

Fは、下記一般式(4)～(8)のいずれかで表される基である。

【化4】



(式中GとHはそれぞれ同一でも相異なってもよく、フェニル基、ベンジル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、チオフェン-3-イル基、チオフェン-2-イル基、フラン-3-イル基、フラン-2-イル基、ピリジン-4-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-2-イル基、ピリジン-4-イルメチル基、ピリジン-3-イルメチル基、ピリジン-2-イルメチル基を表し、Iは水素原子、又は水酸基を表し、Jは $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、酸素原子、硫黄原子を表し、(5)～(8)の縮合環の周囲の原子は1つ又は2つ窒素原子であっても良い。)

Xは原子間結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ を表し、

Yは炭素数1から7までのアルキル基(但し、鎖中にヘテロ原子、又はシクロプロパン環を含んでいても良い)、又はアルケニル基を示す(但し、鎖中にヘテロ原子、又はシクロプロパン環を含んでいても良い)。

【請求項2】 上記一般式(1)中、Bがカルボキシル基、シアノ基、一般式(3)で表される基、Dが水素原子、Fが一般式(4)で示される基(但し、式中G、Hはフェニル基を表す。)、Yが炭素数2あるいは3のアルキル基である請求項1記載のジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項3】 式中、Aが一般式(2)で表される基、Xが原子間結合である請求項2記載のジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩。



【請求項 4】 式中、B がカルボキシル基、若しくは一般式 (3) で表される基である請求項 3 記載のジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 5】 式中、C、E が同一でも相異なっても良く、低級アルキル基、環状アルキル基（但し、環中にヘテロ原子を含んでいても良い）で置換された低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基である請求項 3 記載のジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 6】 式中、A が一般式 (2) で表される基（但し R 1、R 3、R 4、R 5 は水素原子を、R 2 は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、ニトロ基、シアノ基を表す）、C、E が同一でも相異なってもよく、メチル基、エチル基、環状アルキル基（但し、環中にヘテロ原子を含んでいても良い）で置換された低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基で、F が一般式 (4) で表される基（但し、式中 I は水素原子を表す）、で示される請求項 5 記載のジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 7】 式中、B がカルボキシル基である請求項 6 記載のジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 8】 式中、A が一般式 (2) で表される基（但し R 1、R 3、R 4、R 5 は水素原子を、R 2 は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、ニトロ基を表す）、C がメチル基、エチル基、2-ピペリジノエトキシメチル基を表し、E がメチル基、エチル基、ジメトキシメチル基、2-ピペリジノエトキシメチル基、2-ヘキサメチレンイミノエトキシメチル基、メトキシメチル基、2-ベンジルオキシエトキシメチル基、2-(2-ピリジル)エトキシメチル基、2-ヒドロキシエトキシメチル基である請求項 6 記載のジヒドロピリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 9】 式中、B がカルボキシル基である請求項 8 記載のジヒドロピリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 10】 式中、C が水素原子、低級アルキル基、ジメトキシメチル基、シアノ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、アミノ低級アルキル基（但しアミノ基は低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基で一置換又は二置換されていてよい）、アジド低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基、環状アルキル基（但し、環中にヘテロ原子を含んでいても良い）で置換された低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基（但しカルバモイル基は低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基で一置換又は二置換されていてよい）を表し、E がメチル基、エチル基、低級アルコキシメチル基、ヒドロキシ低級アルコキシメチル基、アリール低級アルコキシメチル基、ヘテロアリール低級アルコキシメチル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでいても良い）で置換された低級アルコキシメチル基である請求項 3 記載のジヒドロピリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 11】 式中、B がカルボキシル基である請求項 10 記載のジヒドロピリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 12】 A が一般式（2）で表される基、B がカルボキシル基、シアノ基、一般式（3）で表される基、D が水素原子、C、E が同一でも相異なっても良く、低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでいても良い）で置換された低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、X が原子間結合である請求項 1 記載のジヒドロピリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 13】 B がカルボキシル基である請求項 12 記載のジヒドロピリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 14】 A が一般式（2）で表される基（但し、式中 R1、R3、R4、R5 は水素原子を表し、R2 は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、ニトロ基を表す。）、C がメチル基、エチル基、2-ピペリジノエトキシメチル基、E が低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでいても良い）で置換された低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アル

キル基、ヒドロキシ低級アルキル基である請求項 13 記載のジヒドロピリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 15】 A が一般式 (2) で表される基 (但し、式中 R1、R3、R4、R5 は水素原子を表し、R2 は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、ニトロ基を表す。)、C がメチル基、エチル基、2-ピペリジノエトキシメチル基、E がメチル基、エチル基、ジメトキシメチル基、2-ピペリジノエトキシメチル基、2-ヘキサメチレンイミノエトキシメチル基、メトキシメチル基、2-ベンジルオキシエトキシメチル基、2-(2-ピリジル)エトキシメチル基、2-ヒドロキシエトキシメチル基である請求項 13 記載のジヒドロピリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 16】 請求項 1～15 のいずれか 1 項記載のジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする N 型カルシウムチャンネル拮抗剤。

【請求項 17】 請求項 1 又は 2 記載のジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS 関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、手術後の痛み、偏頭痛、内臓痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状いずれかの治療剤。

【請求項 18】 請求項 3～11 のいずれか 1 項記載のジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS 関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、手術後の痛み、偏頭痛、内臓痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状いずれかの治療剤。

【請求項 19】 請求項 12～15 記載のジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS 関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、手術後の痛

み、偏頭痛、内臓痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状いずれかの治療剤。

【請求項 20】 請求項 1～15 のいずれか 1 項記載のジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は新規なジヒドロピリジン誘導体及び医薬品としてのジヒドロピリジン誘導体の使用に関するものである。脳梗塞、脳出血（クモ膜下出血を含む）などの発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALS などの進行性脳変性疾患（progress neurodegenerative disease）、頭部損傷による神経障害、脊髄損傷や糖尿病あるいは閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、手術後の痛み、偏頭痛、内臓痛などの種々の痛み、気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患、気分障害及びエタノール嗜癖禁断症状などの薬物嗜癖禁断症状などの病態時にN型カルシウムチャンネルの活性化の関与が示されている。本発明の化合物はそのN型カルシウムチャンネル活性化に対する阻害作用を示し、これにより上記疾患の治療薬として有用な化合物に関する。

【0002】

【従来の技術】

カルシウムチャンネルは現在L、N、P、Q、R、T型サブタイプに分類され、各サブタイプは臓器特異的に分布している。特にN型カルシウムチャンネルは、中枢神経、末梢神経及び副腎髄質細胞に広く分布しており、神経細胞死、血中カテコラミン動態制御、知覚などの感覚制御に関与していることが知られている。

N型カルシウムチャンネルを選択的に阻害するペプチド、オメガコノトキシンGVIAおよびそのオメガコノトキシンMVIIA は脳スライス標本からの興奮性神経伝達物質の放出を抑制し、動物実験においても脳血管障害時の神経細胞壊死の進展を防止することが確認されており、臨床的にN型カルシウムチャンネル阻害作用

を持つ化合物は脳梗塞、脳出血（クモ膜下出血を含む）などの発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALS などの進行性脳変性疾患（progress neurodegenerative disease）、頭部損傷による神経障害の治療に有効であると考えられている。また、オメガコノトキシンMVIIA はホルマリン惹起疼痛、ホットプレート疼痛、末梢神経ニューロパチーによる疼痛等を動物実験で抑制することが確認されていることから、臨床的に脊髄損傷、糖尿病あるいは閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、手術後の痛み、偏頭痛、内臓痛などの種々の痛みにも有効であると考えられている。さらに、オメガコノトキシンGVIAは培養交感神経節細胞からのカテコラミン放出、支配神経の電気刺激による摘出血管の収縮反応、イヌ副腎髄質からのカテコラミン分泌亢進等を抑制することから、N型カルシウムチャンネル阻害作用を持つ化合物は臨床的に気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患に有効と考えられている（Neuropharmacol.,32,1141(1993)）。

#### 【0003】

これまでN型カルシウムチャンネルに選択的に作用する幾つかのペプチド性および非ペプチド性の化合物が開示されているが（例えばW0 9313128、W0 9849144）、いずれも実際の薬剤としての使用には至っていない。また、これまでのN型カルシウムチャンネルに作用する化合物はN型以外のカルシウムチャンネルにも作用を示すものがあり（British Journal of Pharmacology,122 (1) 37-42,1997）、例えば降圧作用に非常に関連のあるL型カルシウムチャンネルに対しても拮抗作用を示す化合物はN型拮抗薬の適応症（脳卒中、神経痛、末期癌や脊髄損傷時の痛み止めなど）には禁忌であった。このため、N型カルシウムチャンネル選択的で、かつ、高活性な拮抗剤が強く望まれていた。

#### 【0004】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明はN型カルシウムチャンネルに選択的に拮抗作用を有する新規化合物を提供することを目的とする。

本発明は、又、N型カルシウムチャンネル拮抗剤を提供することを目的とする

本発明は、又、脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、手術後の痛み、偏頭痛、内臓痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状いずれかの治療剤を提供することを目的とする。

本発明は、又、医薬組成物を提供することを目的とする。

【0005】

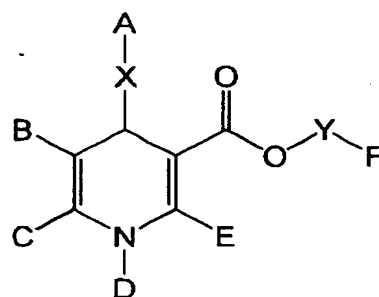
【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記の課題を解決するために、種々のジヒドロピリジン誘導体を合成し、新規に合成した化合物及び公知のジヒドロピリジン誘導体についてそのN型カルシウムチャンネル阻害活性を調べた結果、ある特定の新規ジヒドロピリジン誘導体がより選択的に優れたN型カルシウムチャンネル拮抗作用を有することを見出し、本発明を完成するにいたった。つまり、降圧作用に非常に関連のあるL型カルシウムチャンネルに対する拮抗作用を低下させることができた（例えばWO 9849144の実施例20の化合物(IC<sub>50</sub>=250nM)、本発明の実施例12の化合物(IC<sub>50</sub>=2.69μM)）。

すなわち、本発明は、下記一般式(1)で示されるジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を提供する。

【0006】

【化5】



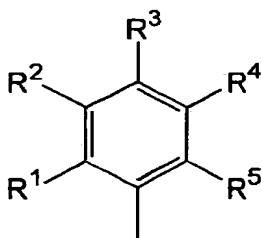
【0007】

〔Aは、下記一般式(2)で表される基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、チ

オフエン-3-イル基、チオフエン-2-イル基、フラン-3-イル基、フラン-2-イル基、ピリジン-4-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-2-イル基、インドール-2-イル基、インドール-3-イル基のいずれかを表し、

【0008】

【化6】



【0009】

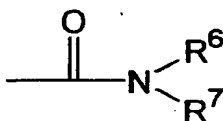
(式中R1、R2、R3、R4、R5はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール基、アリール低級アルコキシ基、またはアロイル基を表す。)

【0010】

Bは、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、アセチル基、または下記一般式(3)で表される基、

【0011】

【化7】



## 【0012】

(式中R6、R7は同一でも相異なってもよく水素原子、低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、1または2つの低級アルキル基で置換されたアミノ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アミノ低級アルケニル基、カルボキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基、環状アルキル基(但し、環中にヘテロ原子を含んでいても良い)で置換された低級アルキル基、アリール低級アルケニル基、アリール低級アルキルオキシカルボニル低級アルキル基を示し、また、R6とR7は一緒になって環形成しても良く、この環はヘテロ原子を含んでいても良くヘテロ原子が窒素原子のときは置換基を有していても良い。)

## 【0013】

C、Eは、同一でも相異なってもよく水素原子、低級アルキル基、ジメトキシメチル基、シアノ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、アミノ低級アルキル基(但しアミノ基は低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基で一置換又は二置換されていてよい)、アジド低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基、環状アルキル基(但し、環中にヘテロ原子を含んでいても良い)で置換された低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基(但しカルバモイル基は低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基で一置換又は二置換されていてよい)を表す。

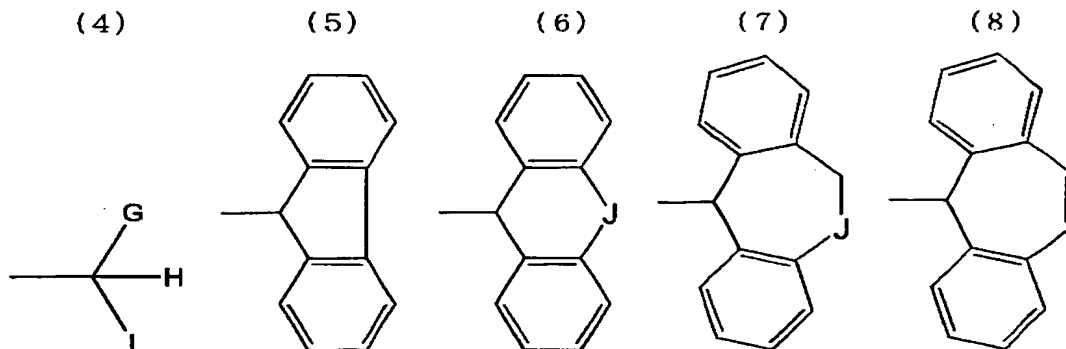
Dは、水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アリール低級アルキル基を表し、

Fは、下記一般式(4)～(8)のいずれかで表される基である。



【0014】

【化 8】



【0015】

(式中GとHはそれぞれ同一でも相異なってもよく、フェニル基、ベンジル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、チオフェン-3-イル基、チオフェン-2-イル基、フラン-3-イル基、フラン-2-イル基、ピリジン-4-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-2-イル基、ピリジン-4-イルメチル基、ピリジン-3-イルメチル基、ピリジン-2-イルメチル基を表し、Iは水素原子、又は水酸基を表し、Jは-CH<sub>2</sub> -, -NH-, 酸素原子、硫黄原子を表し、(5) ~ (8) の縮合環の周囲の原子は1つ又は2つ窒素原子であっても良い。

X は原子間結合、-CH<sub>2</sub> -, -CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> -, -CH=CH-, -C≡C-を表し、

Yは炭素数1から7までのアルキル基(但し、鎖中にヘテロ原子、又はシクロプロパン環を含んでいても良い)、又はアルケニル基を示す(但し、鎖中にヘテロ原子、又はシクロプロパン環を含んでいても良い)。

【0016】

本発明は、上記一般式(1)で示されるジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤を提供する。

本発明は、又、上記一般式(1)で示されるジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚

血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、手術後の痛み、偏頭痛、内臓痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癮禁断症状のいずれかの治療剤を提供する。

本発明は、又、上記一般式(1)で表されるジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩、及び担体及び／又は希釈剤を含有する医薬組成物を提供する。

【0017】

#### 【発明の実施の形態】

本明細書における低級アルキル基などの「低級」という語は、炭素数が1～6の基を意味する。アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキルアミノ基、アルキルチオ基、アルカノイル基等の成分としてのアルキル基は直鎖もしくは分岐鎖状であることができる。メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、セカンダリー及びターシャリーブチル基、ペンチル基、ヘキシル基がそのようなアルキル基の例である。これらのうち、炭素数が1～3の基が好ましい。低級シクロアルキル基は3～8員環を意味し、5～7員環が好ましい。アリール低級アルキル基は、ベンジル基等が挙げられるが、鎖中にヘテロ原子を含んでもよい時は、例えば2-ベンジルオキシエトキシメチル基、2-フェニルエトキシメチル基等が挙げられる。アリール低級アルコキシ基は、例えばベンジルオキシ基等が挙げられる。ヘテロアリール低級アルキル基は、ピリジルメチル基等が挙げられるが、鎖中にヘテロ原子を含んでもよい時は、例えば2-(2-ピリジル)エトキシメチル基、2-(3-ピリジル)エトキシメチル基、2-(4-ピリジル)エトキシメチル基等があげられる。環状アルキル基で置換された低級アルキル基は、シクロヘキシルメチル基等が挙げられるが、鎖中、環中にヘテロ原子を含んでもよい時は、ピペリジノエトキシメチル基、ヘキサメチレンイミノエトキシメチル基、シクロヘキシルエトキシメチル基等が挙げられる。ハロゲン原子はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示している。本明細書において、アリール基は、置換及び無置換のアリール基を意味し、好ましくはフェニル基及び置換されたフェニル基であり、ハロゲン、アルキル基及びアルコキシ基が特に置換

基として好ましい。ヘテロアリール基は、置換及び無置換のヘテロアリール基を意味し、好ましくはピリジル基、フリル基等と、置換されたピリジル基、フリル基等であり、ハロゲン、アルキル基及びアルコキシ基が特に置換基として好ましい。

【0018】

上記一般式(1)において、Aで表される基である、1-ナフチル基、2-ナフチル基、インドール-2-イル基及びインドール-3-イル基は、無置換又は置換基を有するものを意味し、ここで、置換基としては、上記R1～R5について述べたのと同様の置換基などがあげられる。

又、Aで表される基である、チオフェン-3-イル基、チオフェン-2-イル基、フラン-3-イル基、フラン-2-イル基、ピリジン-4-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-2-イル基も無置換又は置換基を有するものを意味し、さらに複数の置換基を有する場合には、これらが一緒になって環を形成していてもよい。ここで、置換基としては、上記1-ナフチル基などについてあげたのと同様の置換基があげられる。又、一緒になって形成する環としては、ベンゾチオフェン、ベンゾフランなどがあげられる。

上記一般式(1)におけるAとしては、一般式(2)で表される基が好ましいが、特にR1、R3、R4、R5が水素原子、R2がハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基であるのが好ましい。

【0019】

上記一般式(1)におけるBとして挙げられる一般式(3)で表される基中のR6とR7が一緒になって環を形成していても良い基としては、ピペラジン、ペリジン、ピロリジン、ヘキサメチレンイミンなどが挙げられる。ピペラジンの場合はアミド結合していないもう一方の窒素原子はベンジル、ターシャリーブトキカルボニル基などで置換されていても良い。

上記一般式(1)におけるBとしては、カルボキシル基、シアノ基、若しくは上記一般式(3)で表される基が好ましいが、特にカルボキシル基、一般式(3)で表される基(但しR6とR7が一緒になって環を形成していても良い。)が好ましい。

## 【0020】

上記一般式(1)においてC又はEで表される基における低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、アジド低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基、環状アルキル基で置換された低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基は、場合により鎖中にヘテロ原子を含んでいても良い。ここで、ヘテロ原子としては、酸素、窒素、硫黄原子などがあげられ、鎖中にヘテロ原子を含む基としては、例えば、2-ヒドロキシエトキシメチル基、メトキシメチル基、メトキシエチル基、アミノエトキシメチル基、アジドエトキシメチル基、メチルチオメチル基、2-ピペリジノエトキシメチル基等があげられる。Cがメチル基、エチル基、2-ピペリジノエトキシメチル基である場合が好ましく、Eがメチル基、エチル基、ジメトキシメチル基、メトキシメチル基、2-ピペリジノエトキシメチル基、2-ヘキサメチレンイミノエトキシメチル基、2-ヒドロキシエトキシメチル基、2-ベンジルオキシエトキシメチル基、2-(2-ピリジル)エトキシメチル基である場合が好ましい。

## 【0021】

上記一般式(1)におけるDとしては、水素原子、ヒドロキシ低級アルキル基が好ましいが、特に水素原子が好ましい。

上記一般式(1)におけるFで示される、一般式(5)～(8)の縮合環の周囲の原子は1つ又は2つ窒素原子であっても良い。また一般式(4)～(8)は無置換又は置換基を有するものを意味し、ここで、置換基としては、上記R1～R5について述べたのと同様の置換基などがあげられる。

Fとしては、上記一般式(4)で表される基が好ましく(但し、G、Hは同一でも相異なっても良く、フェニル基、ベンジル基、ピリジン-4-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-2-イル基、ピリジン-4-イルメチル基、ピリジン-3-イルメチル基、ピリジン-2-イルメチル基、Iは水素原子、水酸基であるのが良い。)、特にG、Hがフェニル基、Iが水素原子であるのが好ましい。

## 【0022】

上記一般式(1)におけるXとしては、原子間結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ が挙げられるが、原子間結合、 $-\text{CH}_2-$ が好ましいが、特に原子間結合が好ましい。

上記一般式(1)におけるYとしては、炭素数1から7までのアルキル基(但し、鎖中にヘテロ原子、又はシクロプロパン環を含んでいても良い)、又はアルケニル基を示す(但し、鎖中にヘテロ原子、又はシクロプロパン環を含んでいても良い)が、この鎖中にシクロプロパンを含んでいても良い場合というのは、YとFの結合部でもシクロプロパン環を形成していても良いものとする。一般式Yは炭素数2から4までのアルキル基が好ましいが、特に炭素数2から3までのアルキル基が好ましい。

## 【0023】

又、一般式(1)において、Aが一般式(2)で示される基、Bがカルボキシル基、シアノ基、一般式(3)で表される基、Dが水素原子、Fが一般式(4)で示される基(但し、式中G、Hはフェニル基を表す。)、Xが原子間結合、Yが炭素数2あるいは3のアルキル基であるのが好ましい。特にBがカルボキシル基であるのが好ましい。

又、一般式(1)において、Aが一般式(2)で表される基、Bがカルボキシル基、シアノ基、一般式(3)で示される基、Dが水素原子、C、Eが同一でも相異なっても良く、低級アルキル基、環状アルキル基(但し、環中にヘテロ原子を含んでいても良い)で置換された低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基、Fが一般式(4)で示される基(但し、式中G、Hはフェニル基を表す。)、Xが原子間結合、Yが炭素数2あるいは3のアルキル基であるのが好ましい。

又、一般式(1)において、Aが一般式(2)で示される基(但しR<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>は水素原子を、R<sub>2</sub>は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、ニトロ基、シアノ基を表す)、Bがカルボキシル基、シアノ基、一般式(3)で表される基、C、Eが同一でも相異なってもよく、メチル基、エチル基、環状アルキル基(但し、環中にヘテロ原子を含んでいても良い)で置換された低級アルキル基、

ヒドロキシ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基で、Dが水素原子、Fが一般式(4)で表される基(但し、式中G、Hはフェニル基、Iは水素原子を表す)、Xが原子間結合、Yが炭素数2あるいは3のアルキル基であるのが好ましい。特にBがカルボキシル基であるのが好ましい。

## 【0024】

又、一般式(1)において、Aが一般式(2)で表される基(但しR1、R3、R4、R5は水素原子を、R2は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、ニトロ基を表す)、Bがカルボキシル基、シアノ基、一般式(3)で示される基、Cがメチル基、エチル基、2-ピペリジノエトキシメチル基、Dが水素原子、Eがメチル基、エチル基、ジメトキシメチル基、2-ピペリジノエトキシメチル基、2-ヘキサメチレンイミノエトキシメチル基、メトキシメチル基、2-ベンジルオキシエトキシメチル基、2-(2-ピリジル)エトキシメチル基、2-ヒドロキシエトキシメチル基、Fが一般式(4)で表される基(但し、式中G、Hはフェニル基、Iは水素原子を表す)、Xが原子間結合、Yが炭素数2あるいは3のアルキル基であるのが好ましい。特にBがカルボキシル基であるのが好ましい。

又、一般式(1)において、Aが一般式(2)で示される基、Bがカルボキシル基、シアノ基、一般式(3)で表される基、Cが水素原子、低級アルキル基、ジメトキシメチル基、シアノ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、アミノ低級アルキル基(但しアミノ基は低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基で一置換、二置換されていてよい)、アジド低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基、環状アルキル基(但し、環中にヘテロ原子を含んでいても良い)で置換された低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基(但しカルバモイル基は低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基で一置換、二置換されていてよい)を表し、Dが水素原子、Eがメチル基、エチル基、低級アルコキシメチル基、ヒドロキシ低級アルコキシメチル基、アリール低級アルコキシメチル基、ヘテロアリール低級アルコキシメチル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでいても良い)

で置換された低級アルコキシメチル基、Xが原子間結合、Yが炭素数2あるいは3のアルキル基であるのが好ましい。特に、Bがカルボキシル基であるのが好ましい。

【0025】

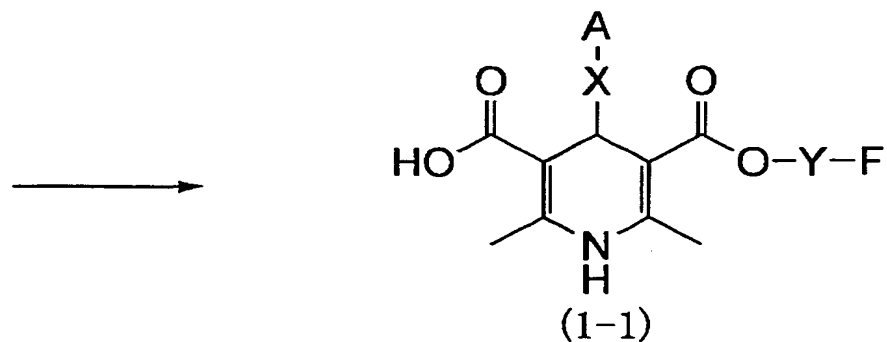
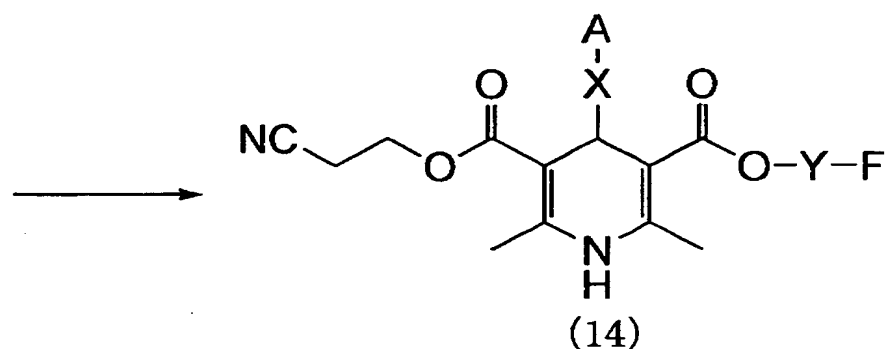
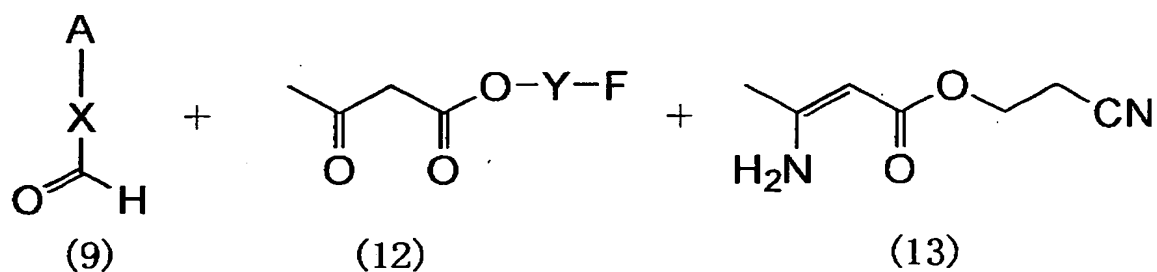
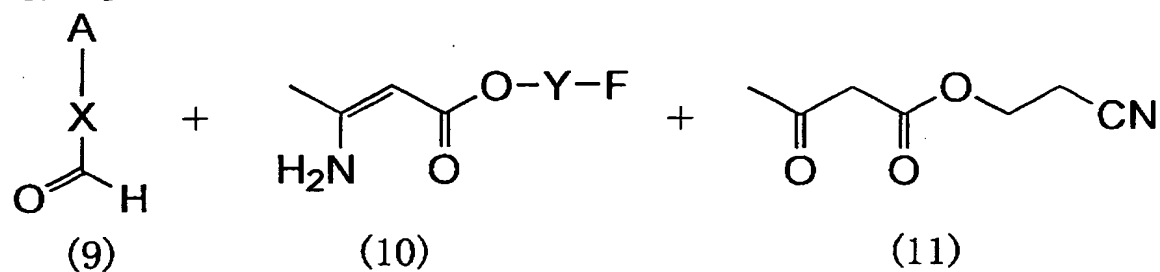
又、一般式(1)において、Aが一般式(2)で示される基(但し、式中R1、R3、R4、R5は水素原子を表し、R2は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、ニトロ基を表す。)、Bがカルボキシル基、一般式(3)で示される基、Cがメチル基、エチル基、2-ピペリジノエトキシメチル基、Eがメチル基、エチル基、ジメトキシメチル基、2-ピペリジノエトキシメチル基、2-ヘキサメチレンイミノエトキシメチル基、メトキシメチル基、2-ベンジルオキシエトキシメチル基、2-ヒドロキシエトキシメチル基、2-(2-ピリジル)エトキシメチル基、Dが水素原子、Xが原子間結合であるジヒドロピリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩が好ましい。

本発明のジヒドロピリジン誘導体(1)は次に示した方法を用いることにより製造することができる。

例えば、Bがカルボキシル基、CとEがメチル基、Dが水素原子であるジヒドロピリジン誘導体(1-1)は次のようにして製造することができる。

【0026】

【化9】



【0027】

つまり、アルデヒド (9)、3-アミノクロトン酸エステル (10) 及びアセト酢酸 2-シアノエチルエステル (11) を反応させることにより、またはアル

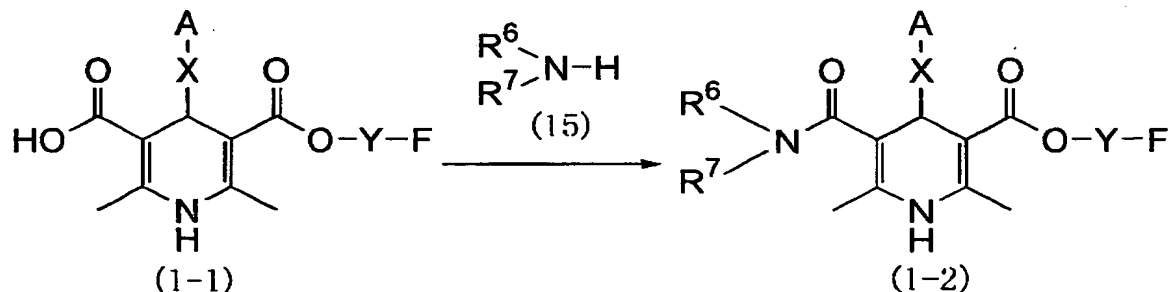


デヒド (9)、アセト酢酸エステル (12) と 3-アミノクロトン酸 2-シアノエチルエステル (13) を反応させることにより、ジヒドロピリジンジカルボン酸ジエステル (14) を得ることができる。そして得られたジヒドロピリジンジカルボン酸ジエステル (14) を例えば水酸化ナトリウム等の塩基にて処理することにより、本発明のジヒドロピリジン誘導体 (1-1) を製造することができる。

また、上記製法にて合成したジヒドロピリジン誘導体 (1-1) をアミン (15) と縮合することによって、本発明のジヒドロピリジン誘導体 (1-2) を製造することができる。アミン (15) に保護基がある場合は、ジヒドロピリジン誘導体 (1-2) を場合によっては脱保護反応し、また R6、R7 が環を形成し、環状に窒素原子があり、窒素原子が置換されている場合にも、場合によってはジヒドロピリジン誘導体 (1-2) 製造後、脱保護反応する。

【0028】

【化10】

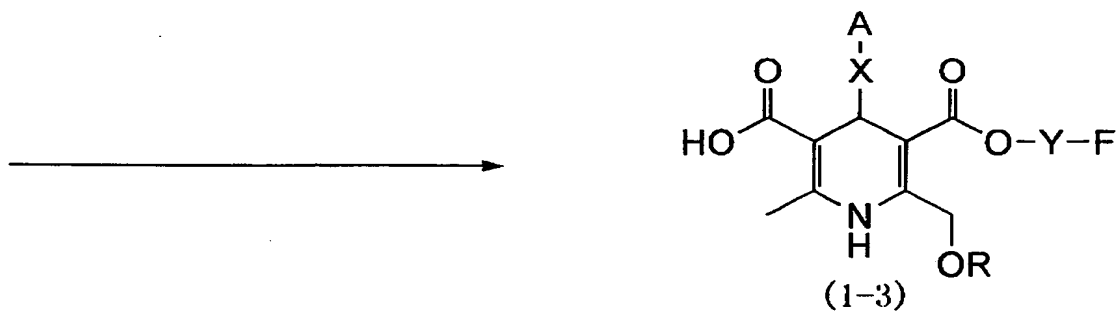
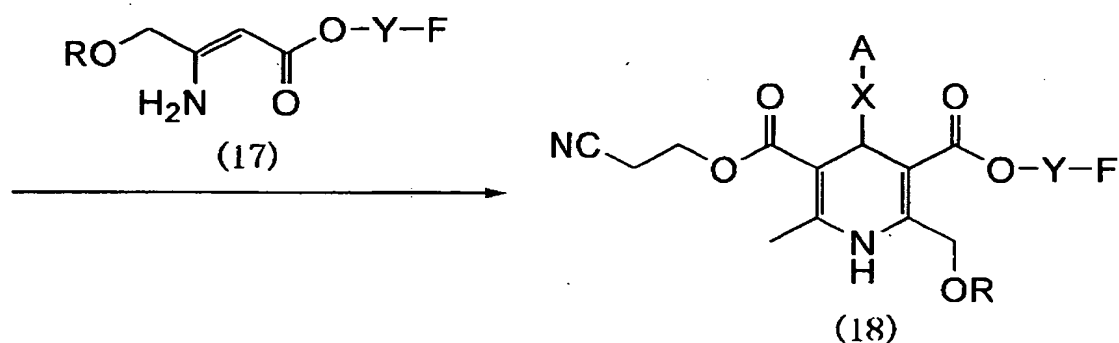
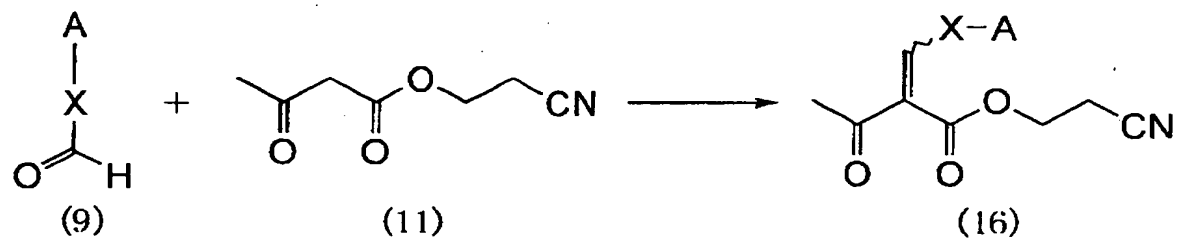


【0029】

また、Bがカルボキシ基、Cがメチル基、Dが水素原子、Eがアルコキシメチル基であるジヒドロピリジン誘導体 (1-3) は次のようにして製造することができる。

【0030】

【化11】



【0031】

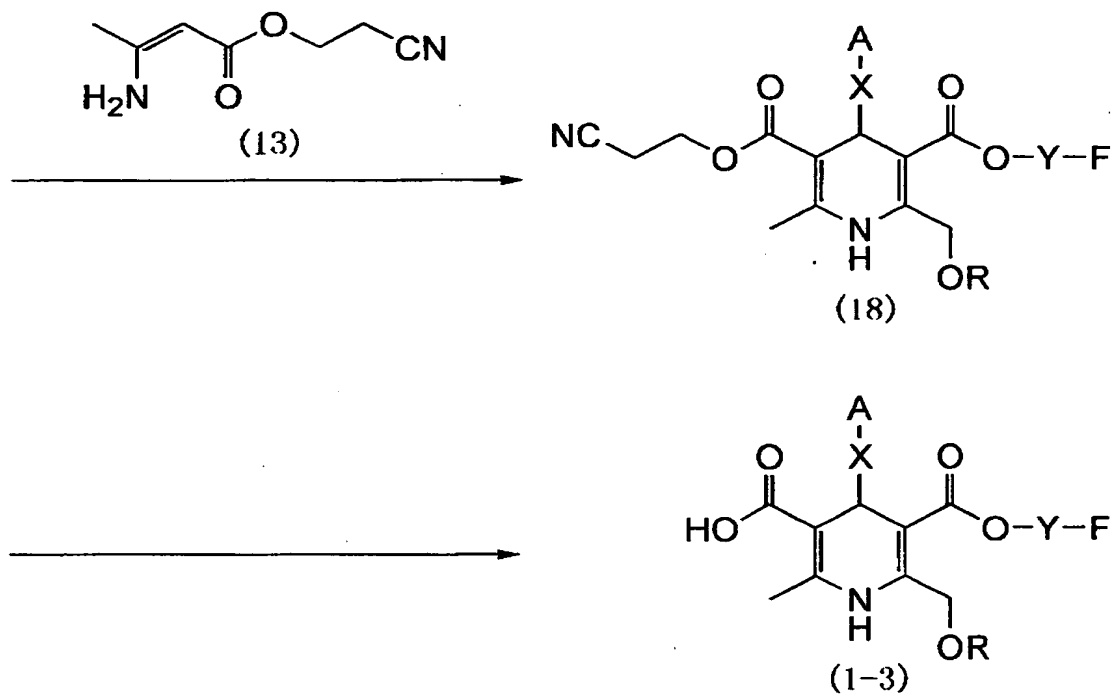
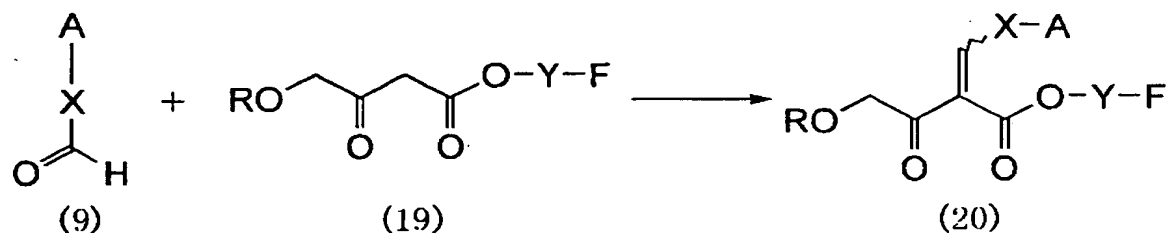
すなわち、アルデヒド (9) とアセト酢酸 2-シアノエチルエステル (11) の Knoevenagel 反応により (16) が得られる。これを、3-アミノ-4-アルコキシシクロトン酸エステル (17) と反応させることによりジヒドロピリジン誘導体 (18) が得られる。これを例えば水酸化ナトリウム等の塩基にて処理することにより、本発明のジヒドロピリジン誘導体 (1-3) を製造することができる。

また、ジヒドロピリジン誘導体 (1-3) は次のようにしても製造することが

できる。

【0032】

【化12】



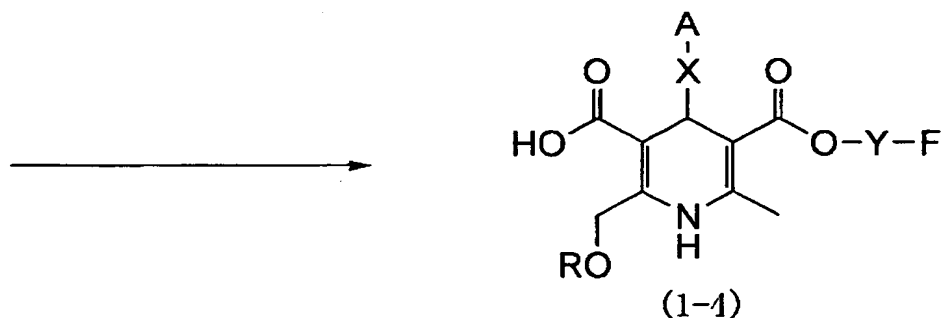
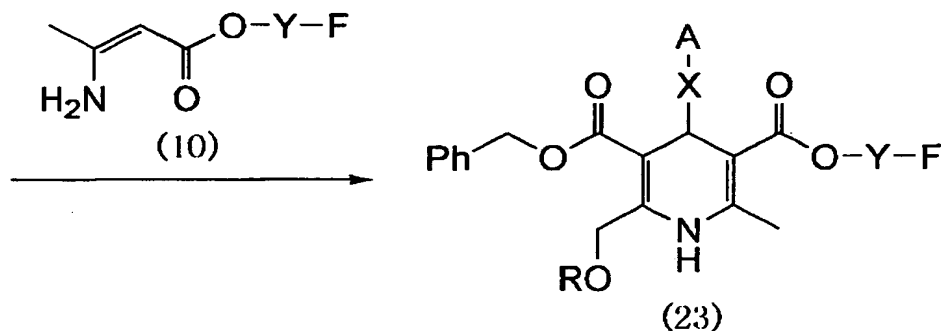
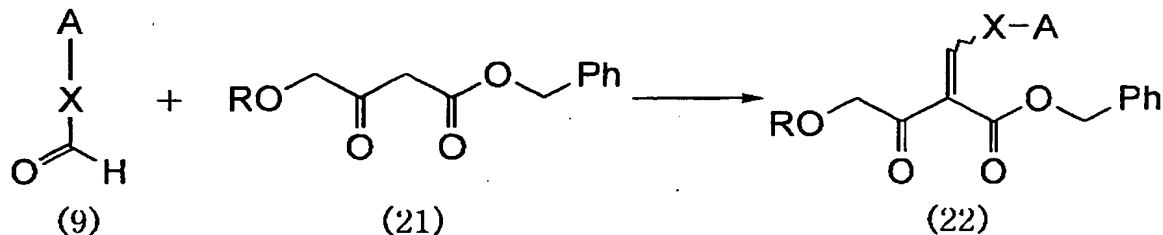
【0033】

すなわち、アルデヒド (9) と 4-アルコキシ-3-オキソブタン酸エステル (19) の Knoevenagel 反応により (20) が得られる。これを、3-アミノクロトン酸-2-シアノエチルエステル (13) と反応させることによりジヒドロピリジン誘導体 (18) が得られる。これを例えば水酸化ナトリウム等の塩基にて処理することにより、本発明のジヒドロピリジン誘導体 (1-3) を製造することもできる。

また、Bがカルボキシル基、Cがアルコキシメチル基、Dが水素原子、Eがメチル基であるジヒドロピリジン誘導体（1-4）は次のようにして製造することができる。

【0034】

【化13】



【0035】

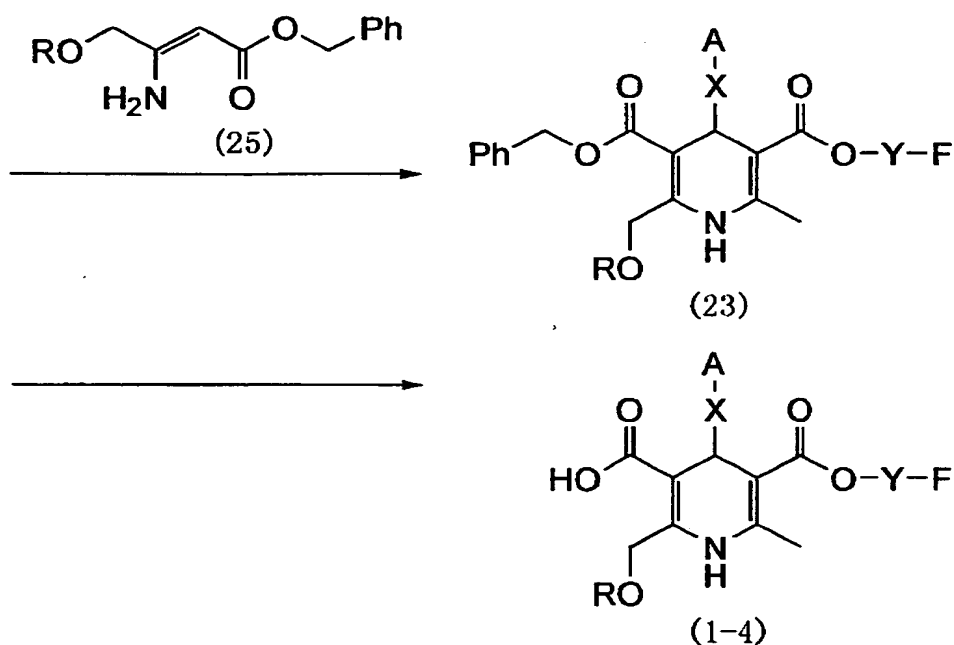
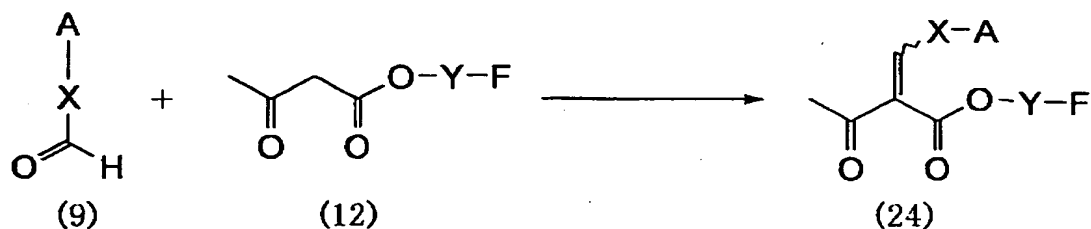
すなわち、アルデヒド（9）と4-アルコキシ-3-オキソブタン酸ベンジルエステル（21）のKnoevenagel 反応により（22）が得られる。これを、3-アミノクロトン酸エステル（10）と反応させることによりジヒドロピリジン誘導体（23）が得られる。これを例えば接触還元等に付し、本発明のジヒドロピリジン誘導体（1-4）を製造することができる。

また、ジヒドロピリジン誘導体（1-4）は次のようにしても製造することが

できる。

【0036】

【化14】



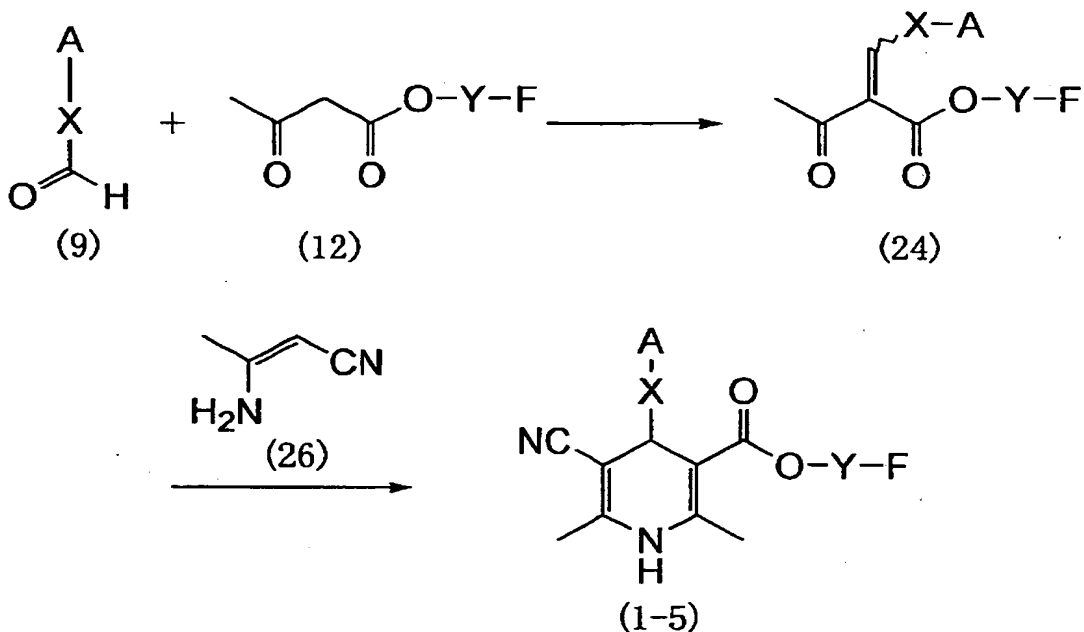
【0037】

すなわち、アルデヒド (9) とアセト酢酸エステル (12) のKnoevenagel 反応により (24) が得られる。これを、3-アミノ-4-アルコキシクロトン酸ベンジルエステル (25) と反応させることによりジヒドロピリジン誘導体 (23) が得られる。これを例えば接触還元等に付し、本発明のジヒドロピリジン誘導体 (1-4) を製造することもできる。

またBがシアノ基、C、Eがメチル基、Dが水素原子であるジヒドロピリジン誘導体 (1-5) は次のようにして製造することができる。

【0038】

【化15】



【0039】

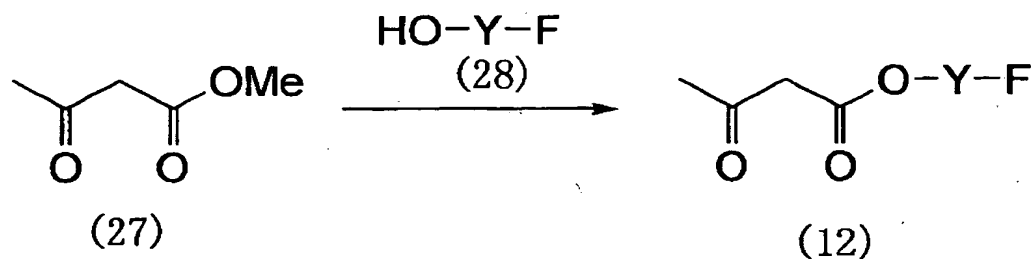
すなわち、アルデヒド (9) とアセト酢酸エステル (12) の Knoevenagel 反応により得られる (24) を、3-アミノクロトニトリル (26) と反応させることによりジヒドロピリジン誘導体 (1-5) を製造することができる。

またアルデヒド (9) とアセト酢酸エステル (12) と 3-アミノクロトニトリル (26) を反応させることによっても、ジヒドロピリジン誘導体 (1-5) を製造することができる。

なお、出発原料として使用されるアセト酢酸エステル (12) はそれらが公知でないならば、下式に示す様な方法等にて製造することができる。

【0040】

【化16】



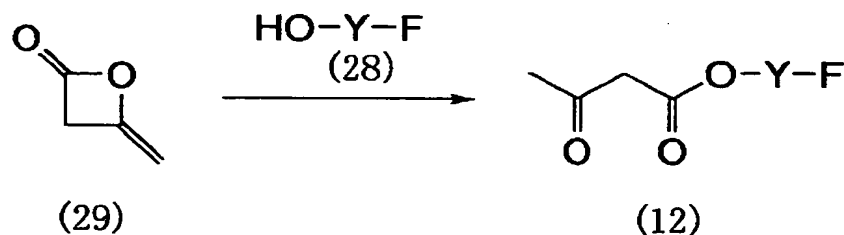
【0041】

例えば、アセト酢酸メチル(27)とアルコール(28)を加熱し、エステル交換することによりアセト酢酸エステル(12)を得ることができる。

若しくはアルコール(28)とジケテン(29)と適当な塩基を加熱するとアセト酢酸エステル(12)を得ることができる。

【0042】

【化17】

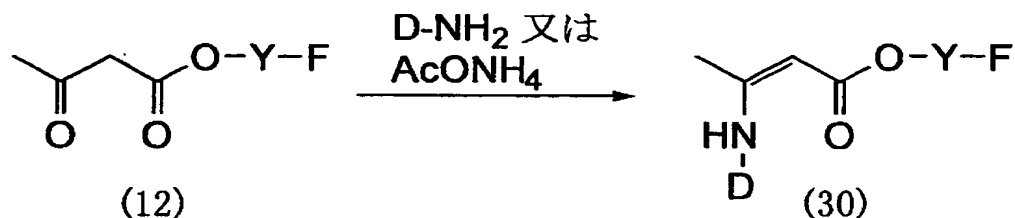


【0043】

出発原料として使用される3-アミノクロトン酸エステル(30)はそれらが公知でないならば、下式に示す様な方法等にて製造することができる。

【0044】

【化18】



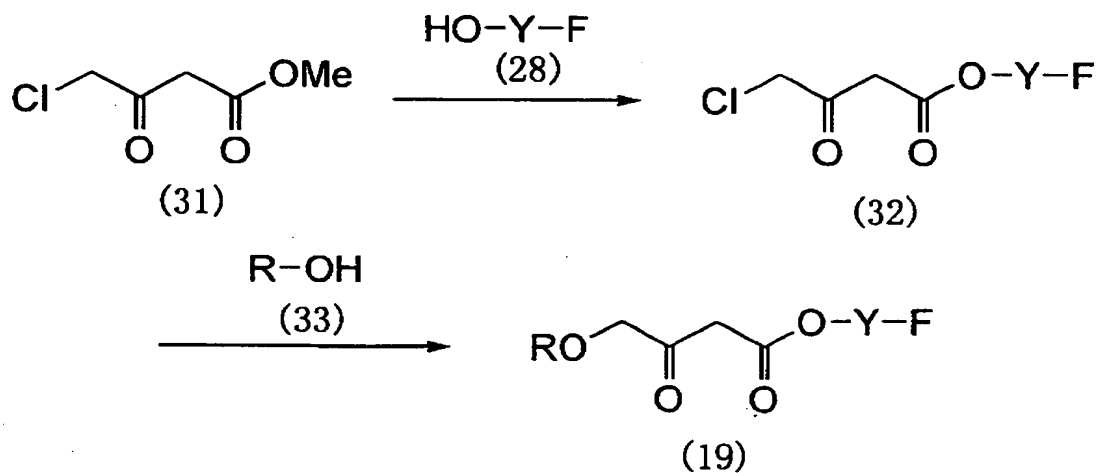
【0045】

すなわちアセト酢酸エステル(12)をアミン又は酢酸アンモニウムと反応させることにより製造できる。

なお、出発原料として使用される4-アルコキシ-3-オキソブタン酸エステル(19)はそれらが公知でないならば、下式に示す様な方法等にて製造することができる。

【0046】

【化19】



【0047】

例えば、クロロアセト酢酸メチル(31)とアルコール(28)を加熱しエステル交換することによりクロロアセト酢酸エステル(32)を得ることができる。これを例えば水素化ナトリウム存在下、アルコール(33)と反応させることにより4-アルコキシ-3-オキソブタン酸エステル(19)を製造することが

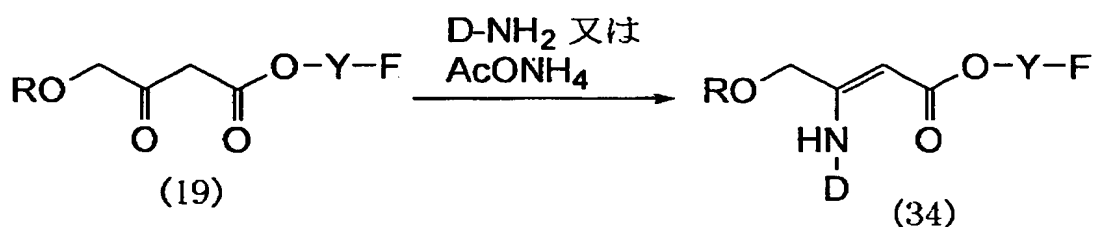


できる。

出発原料として使用される 3-アミノ-4-アルコキシクロトン酸エステル (34) はそれらが公知でないならば、下式に示す様な方法等にて製造することができる。

【0048】

【化20】



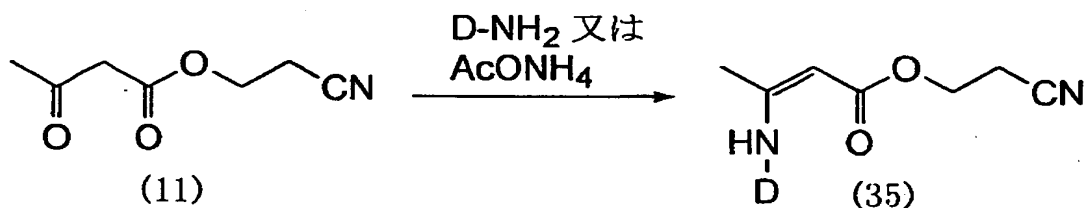
【0049】

すなわち 4-アルコキシ-3-オキソブタン酸エステル (19) をアミン又は酢酸アンモニウムと反応させることにより 3-アミノ-4-アルコキシクロトン酸エステル (34) を製造できる。

出発原料として使用される 3-アミノクロトン酸-2-シアノエチルエステル (35) はそれらが公知でないならば、下式に示す様な方法等にて製造することができる。

【0050】

【化21】



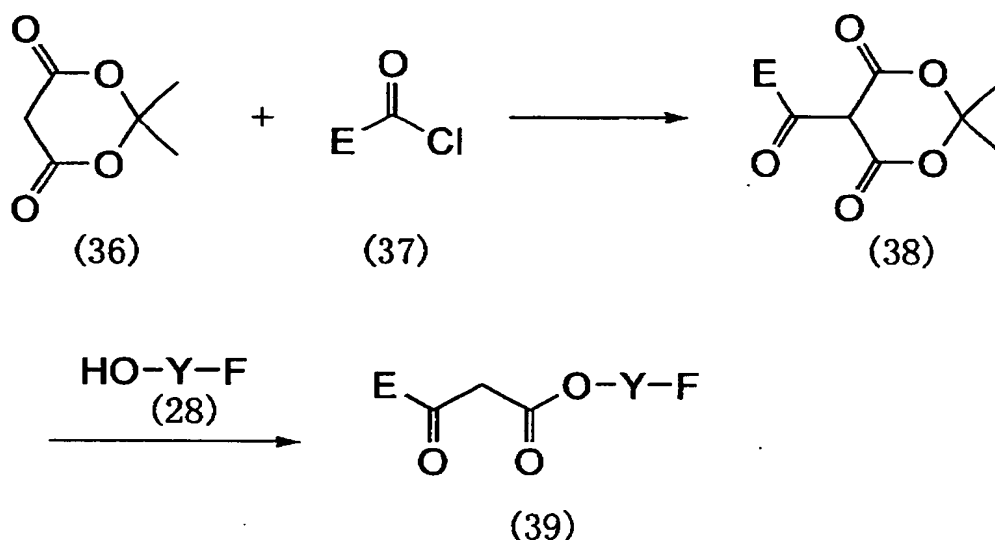
【0051】

すなわち アセト酢酸 2-シアノエチルエステル (11) をアミン又は酢酸アンモニウムと反応させることにより 3-アミノクロトン酸 2-シアノエチルエステル (35) を製造できる。

出発原料として使用されるアシル酢酸エステル(39)はそれらが公知でないならば、下式に示す様な方法等にて製造することができる。

【0 0 5 2】

【化 2 2】



【0 0 5 3】

すなわち、メラドラム酸（３６）とアシルクロライド（３７）を適当な塩基の存在下反応させて（３８）を得、さらにアルコール（２８）と反応させることにより、アシル酢酸エステル（３９）が得られる。

一般式(1)で示される1,4-ジヒドロピリジンは、不斉炭素を含むため、光学異性体も考えられるが、本発明で示している化合物はこの光学異性体も含んでいる。

【0054】

本発明の一般式（１）で示される化合物が塩の形態を成し得る場合、その塩は医薬的に許容しうるものであれば良く、例えばアンモニウム塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アルミニウム塩、亜鉛塩、モルホリン、ピペリジン等の有機アミンとの塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩が挙げることができる。

一般式（１）で示される化合物またはその塩は、そのままあるいは各種の医薬

組成物として投与される。このような医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、散剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、溶液剤、糖衣剤、またはデボー剤にしてよく、普通の製剤助剤を用いて常法に従って製造することができる。

#### 【0055】

例えば錠剤は、本発明の有効成分であるジヒドロピリジン誘導体を既知の補助物質、例えば乳糖、炭酸カルシウムまたは磷酸カルシウム等の不活性希釈剤、アラビアゴム、コーンスターチまたはゼラチン等の結合剤、アルギン酸、コーンスターチまたは前ゼラチン化デンプン等の膨化剤、ショ糖、乳糖またはサッカリン等の甘味剤、ペパーミント、アカモノ油またはチェリー等の香味剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはカルボキシメチルセルロース等の滑湿剤と混合することによって得られる。

#### 【0056】

一般式(1)で示される化合物またはその塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤は脳梗塞、脳出血(クモ膜下出血を含む)などの発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALSなどの進行性脳変性疾患(progress neurodegenerative disease)、頭部損傷による神経障害、脊髄損傷や糖尿病あるいは閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、手術後の痛み、偏頭痛、内臓痛などの種々の痛み、気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患、気分障害及びエタノール嗜癖禁断症状などの薬物嗜癖禁断症状の治療薬に利用できる。

#### 【0057】

上記目的のために用いる投与量は、目的とする治療効果、投与方法、治療期間、年齢、体重などにより決定されるが、経口もしくは非経口のルートにより、通常成人一日あたりの投与量として経口投与の場合で $1\mu\text{g}\sim 5\text{g}$ 、非経口投与の場合で $0.01\mu\text{g}\sim 1\text{g}$ を用いる。

#### 【実施例】

以下の実施例により本発明を詳細に説明する。これらは本発明の好ましい態様でありこれらの実施例に限定されるものではない。

【0058】

実施例 1 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル)エステル

1) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル)エステルの合成

アセト酢酸 3,3-ジフェニルプロピルエステル 747 mg (2.52 mmol)、3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル 389 mg (2.52 mmol) と 3-クロロベンズアルデヒド 0.285 ml (2.52 mmol) を 2-プロパノール 20 ml 中、80℃で2晩加熱撹拌した。減圧下で2-プロパノールを留去後残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 2:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 814 mg (1.47 mmol) 収率 58.3%

MS (ESI, m/z) 553 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.28-2.42 (2H, m), 2.35 (6H, s), 2.64 (2H, t), 3.91 (1H, t), 3.95-4.02 (2H, m), 4.22-4.39 (2H, m), 5.00 (1H, s), 5.73 (1H, s), 7.08-7.30 (14H, m)

【0059】

2) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル)エステル 808 mg (1.46 mmol) をメタノール 15 ml に溶解し1規定水酸化ナトリウム水溶液 3 ml を加え、室温で2時間撹拌した。2規定塩酸を加えた後減圧下でメタノールを留去、水を加え固体を濾過した。水ついでヘキサン:酢酸エチル 3:1で洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 398 mg (0.79 mmol) 収率 54.3%

MS (ESI, m/z) 500 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.24-2.34 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.81 (2H, t), 3.87 (1H, t), 4.95 (1H, s), 7.09-7.33 (14H, m), 8.85 (1H, s)

【0060】

実施例 2 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(2,2-ジフェニルエチル)エステルの合成

1) アセト酢酸 2,2-ジフェニルエチルエステルの合成

2,2-ジフェニルエタノール 500 mg (2.52 mmol) をトルエン 10 ml に溶解し、トリエチルアミン 382 mg (3.78 mmol) を加えて室温にて 1 時間撹拌した。氷冷下ジケテン 386 mg (3.03 mmol) を加え 100℃ で 2 時間加熱撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し未精製のまま表題化合物を得た。

収量 831 mg (2.94 mmol) 収率 定量的

MS (ESI, m/z) 281 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.04 (3H, s), 3.34 (2H, s), 4.38 (1H, t), 4.70 (2H, d), 7.18-7.38 (10H, m)

【0061】

2) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(2,2-ジフェニルエチル)エステルの合成

アセト酢酸 2,2-ジフェニルエチルエステル 356 mg (1.26 mmol)、3-クロロベンズアルデヒド 177 mg (1.26 mmol) と 3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル 195 mg (1.26 mmol) より実施例 1 の 1) と同様にして得た。

収量 614 mg (1.13 mmol) 収率 90.1%

MS (ESI, m/z) 541 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.12 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.54 (2H, t), 4.14-4.25 (2H, m), 4.32 (1H, t), 4.61 (2H, d), 4.78 (1H, s), 6.33 (1H, br), 6.89 (1H, d), 6.99-7.08 (3H, m), 7.16-7.31 (2H, m)

【 0 0 6 2 】

3) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(2,2-ジフェニルエチル)エステルの合成  
4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(2,2-ジフェニルエチル)エステル 380 mg (0.702 mmol) より実施例 1 の 2) と同様にして得た。

収量 113 mg (0.232 mmol) 収率 33.0%

MS (ESI, m/z) 488 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.03 (3H, s), 2.21 (3H, s), 4.31 (1H, t), 4.56 (2H, d), 4.74 (1H, s), 6.86 (1H, br), 6.97 (1H, s), 7.13 (2H, d), 7.18-7.38 (10H, m)

【 0 0 6 3 】

実施例 3 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(4,4-ジフェニルブタン-1-イル)エステル

1) 1,1-ジフェニル-1,4-ブタンジオールの合成

THF 60 ml 中 γ-ブチロラクトン 4.33 g (50.3 mmol) に氷浴下フェニルマグネシウムブロマイド 2M THF 溶液 60 ml (120 mmol) を 50 分間で滴下した。室温で 1 晩攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液つづいて 2 規定塩酸を滴下した。酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮し表題化合物を得た。

収量 12.24 g (50.5 mmol) 収率 100%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.58 (2H, qui), 2.42 (2H, t), 3.65 (2H, t), 7.16-7.36 (6H, m), 7.42 (4H, d)

【0064】

2) 4, 4-ジフェニルブタン-1-オール合成

1, 1-ジフェニル-1, 4-ブタンジオール 11.2 g (46.2 mmol) をメタノール 100 ml 中濃硫酸 0.5 ml、10%パラジウム-炭素存在下で水素添加 (5 気圧、45℃) を行い表題化合物を得た。

収量 3.49 g (15.4 mmol) 収率 33.4%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.18 (1H, s), 1.49-1.61 (2H, m), 2.06-2.18 (2H, m), 3.65 (2H, t), 3.91 (1H, t), 7.08-7.31 (10H, m)

【0065】

3) アセト酢酸 4, 4-ジフェニルブタン-1-イルエステルの合成

トルエン 30 ml 中、4, 4-ジフェニルブタン-1-オール 825 mg (3.65 mmol)、トリエチルアミン 0.1 ml (0.72 mmol) とジケテン 0.40 ml (5.19 mmol) を 80℃ で 4 時間加熱攪拌した。室温で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し表題化合物を得た。

収量 1.13 g (3.64 mmol) 収率 99.7%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.55-1.68 (2H, m), 2.06-2.17 (2H, m), 2.25 (3H, s), 3.43 (2H, s), 3.90 (1H, t), 4.15 (2H, t), 7.17-7.32 (10H, m)

【0066】

4) 4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル) エステル 5-(4, 4-ジフェニルブタン-1-イル) エステルの合成

アセト酢酸 4, 4-ジフェニルブタン-1-イルエステル 780 mg (2.51 mmol)、3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル 390 mg (2.52 mmol) と 3-クロロベンズアルデヒド 0.285 ml (2.52 mmol) より実施例 1 の 1) と同様にして得た。

収量 786 mg (1.38 mmol) 収率 55.0%

MS (ESI, m/z) 567 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.52-1.62 (2H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2

.35 (3H, s), 2.69 (2H, t), 3.86 (1H, t), 3.96-4.16 (2H, m), 4.94 (1H, s), 5.67 (1H, s), 7.03-7.31 (14H, m)

【 0 0 6 7 】

5) 4 - (3 - クロロフェニル) - 2, 6 - ジメチル - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3, 5 - ジカルボン酸 モノ (4, 4 - ジフェニルブタン - 1 - イル) エステルの合成

4 - (3 - クロロフェニル) - 2, 6 - ジメチル - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3, 5 - ジカルボン酸 3 - (2 - シアノエチル) エステル 5 - (4, 4 - ジフェニルブタン - 1 - イル) エステル 615 mg (1.08 mmol) より実施例 1 の 2) と同様にして得た。

収量 252 mg (0.49 mmol) 収率 45.2%

MS (ESI, m/z) 514 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.37-1.48 (2H, m), 1.89-2.01 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.85-4.07 (3H, m), 4.89 (1H, s), 7.04-7.32 (14H, m), 8.82 (1H, s)

【 0 0 6 8 】

実施例 4 4 - (3 - クロロフェニル) - 2, 6 - ジメチル - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3, 5 - ジカルボン酸 モノ (4 - ヒドロキシ - 4, 4 - ジフェニルブタン - 1 - イル) エステル

1) アセト酢酸 (4 - ヒドロキシ - 4, 4 - ジフェニルブタン - 1 - イル) エステルの合成

1, 1 - ジフェニル - 1, 4 - ブタンジオール 811 mg (3.35 mmol) より実施例 3 の 3) と同様にして得た。

収量 770 mg (2.36 mmol) 収率 70.4%

MS (ESI, m/z) 325 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.61-1.72 (2H, m), 2.18 (1H, s), 2.25 (3H, s), 2.32-2.40 (2H, m), 3.44 (2H, s), 4.16 (2H, t), 7.19-7.43 (10H, m)

【 0 0 6 9 】

2) 4 - (3 - クロロフェニル) - 2, 6 - ジメチル - 1, 4 - ジヒドロピリジン



ン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル) エステル 5-(4-ヒドロキシ-4, 4-ジフェニルブタン-1-イル) エステル

アセト酢酸 (4-ヒドロキシ-4, 4-ジフェニルブタン-1-イル) エステル 766 mg (2.35 mmol)、3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル 360 mg (2.34 mmol) と 3-クロロベンズアルデヒド 0.265 ml (2.34 mmol) より実施例 1 の 1) と同様にして得た。

収量 769 mg (1.31 mmol) 収率 56.0%

MS (ESI, m/z) 583 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.58-1.69 (2H, m), 2.24-2.34 (2H, m), 2.35 (6H, s), 2.53-2.62 (2H, m), 4.05 (2H, t), 4.21 (2H, t), 4.99 (1H, s), 5.71 (1H, s), 7.05-7.08 (2H, m), 7.17-7.43 (12H, m)

【0070】

3) 4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 モノ (4-ヒドロキシ-4, 4-ジフェニルブタン-1-イル) エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル) エステル 5-(4-ヒドロキシ-4, 4-ジフェニルブタン-1-イル) エステル 762 mg (1.30 mmol) より実施例 1 の 2) と同様にして得た。

収量 640 mg (1.20 mmol) 収率 92.5%

MS (ESI, m/z) 530 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.42-1.56 (2H, m), 2.14-2.26 (2H, m), 2.24-2.34 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.88-4.00 (2H, m), 4.90 (1H, s), 5.51 (1H, s), 7.16-7.43 (14H, m), 8.82 (1H, s)

【0071】

実施例 5 2, 6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 モノ (3, 3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステル

1) 2, 6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジ

ン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル) エステル 5-(3, 3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステルの合成

アセト酢酸 3, 3-ジフェニルプロピルエステル 768 mg (2.59 mmol)、3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル 401 mg (2.60 mmol) と 2-ニトロベンズアルデヒド 391 mg (2.59 mmol) より実施例 1 の 1) と同様にして得た。

収量 592 mg (1.05 mmol) 収率 40.5%

MS (ESI, m/z) 564 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.24-2.41 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.67 (2H, t), 3.82-4.34 (5H, m), 5.71 (1H, s), 5.76 (1H, s), 7.11-7.70 (14H, m)

【0072】

2) 2, 6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 モノ(3, 3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステルの合成

2, 6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル) エステル 5-(3, 3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステル 586 mg (1.04 mmol) より実施例 1 の 2) と同様にして得た。

収量 409 mg (0.80 mmol) 収率 76.7%

MS (ESI, m/z) 511 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.19 (3H, s), 2.20-2.30 (2H, m), 2.26 (3H, s), 3.67-3.86 (3H, m), 5.59 (1H, s), 7.04-7.30 (10H, m), 7.37 (1H, t), 7.49 (1H, d), 7.63 (1H, t), 7.70 (1H, d), 8.84 (1H, s)

【0073】

実施例 6 4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 モノ(ジフェニルメチル) エステル

1) アセト酢酸 ジフェニルメチルエステルの合成

ベンズヒドロール 500 mg (2.71 mmol) より実施例 2 の 1) と同様にして得た。

収量 920mg (3.43mmol) 収率 定量的

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.22 (3H, s), 3.55 (2H, s), 6.93 (1H, s), 7.25-7.40 (10H, m)

【0074】

2) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(ジフェニルメチル)エステルの合成

アセト酢酸 ジフェニルメチルエステル 200mg (0.745mmol)、3-クロロベンズアルデヒド 109mg (0.745mmol) と 3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル 115mg (0.745mmol) より実施例 1 の 1) と同様にして得た。

収量 360mg (0.68mmol) 収率 91.7%

MS (ESI, m/z) 525 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.31 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.62 (2H, t), 4.26 (2H, t), 5.08 (1H, s), 6.00 (1H, s), 6.81 (1H, s), 6.97-7.00 (2H, m), 7.10-7.35 (12H, m)

【0075】

3) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(ジフェニルメチル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(ジフェニルメチル)エステル 360mg (0.683mmol) より実施例 1 の 2) と同様にして得た。

収量 169mg (0.36mmol) 収率 52.2%

MS (ESI, m/z) 472 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.22 (3H, s), 2.30 (3H, s), 4.96 (1H, s), 6.72 (1H, s), 6.95-6.98 (2H, m), 7.15-7.34 (12H, m), 8.90 (1H, s)

【0076】

実施例 7 5-(アゼパン-1-カルボニル)-4-(3-クロロフェニル)-

2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (3, 3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステル

4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 モノ(3, 3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステル 152 mg (0.303 mmol) とヘキサメチレンイミン 45.0 mg (0.454 mmol) をジクロロメタン 20 ml に溶解し、氷冷下 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 87.1 mg (0.454 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 46.4 mg (0.303 mmol) を加え室温にて一晩攪拌した。ジクロロメタンを加えて希釈し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 3:1~1:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 30 mg (0.051 mmol) 収率 17.0%

MS (ESI, m/z) 583 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.00 (2H, br), 1.25-1.50 (5H, m), 1.60-1.74 (6H, m), 2.12-2.20 (2H, m), 2.34 (3H, s), 3.14 (2H, br), 3.70-3.90 (3H, m), 4.92 (1H, s), 5.68 (1H, s), 6.96 (2H, d), 7.12-7.28 (12H, m)

【0077】

実施例 8 4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 モノ(5, 5-ジフェニル-2-ペンテン-1-イル) エステルの合成

1) 5, 5-ジフェニル-2-ペンテン酸 エチルエステルの合成

オキザリルクロライド 2.37 g (18.7 mmol) と DMSO 2.92 g (37.3 mmol) を -78℃ でジクロロメタン 10 ml に溶解後 1 時間攪拌して、3, 3-ジフェニル-1-プロパノール 2.00 g (9.33 mmol) を同温度にて加えさらに 2 時間攪拌した。トリエチルアミン 5.66 g (56.0 mmol) を加え室温に戻しながら 1 時間攪拌した。ジクロロメタンを加えて希釈し飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。ここで得られた残渣を、ジエチルホスホノ酢酸エチル 2.67 g (11.9

mmol) と水素化ナトリウム (60%油性) 596 mg (14.9 mmol) によりに氷冷下 1 時間攪拌して得られた THF 溶液に加えて、室温で 2 時間攪拌した。酢酸エチルを加えて希釈し飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル 5 : 1 ~ 3 : 1) で精製し表題化合物を得た。

収量 2.22 g (7.92 mmol) 収率 79.2%

MS (ESI, m/z) 281 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.24 (3H, t), 2.96 (2H, t), 4.05-4.18 (3H, m), 5.81 (1H, d), 6.87 (1H, dt), 7.16-7.29 (10H, m)

【0078】

## 2) 5, 5-ジフェニル-2-ペンテン-1-オール の合成

5, 5-ジフェニル-2-ペンテン酸 エチルエステル 2.22 mg (7.92 mmol) をジクロロメタン 30 ml に溶解し、氷冷下水素化ジイソブチルアルミニウム (0.94 mol/L : ヘキサン溶液) 16.1 ml (15.1 mmol) を加え室温にて 2 日間攪拌した。氷冷下水を加えて攪拌し析出してきた沈殿物をセライトを用いて濾過し、酢酸エチルを用いて沈殿物を洗浄した。得られた濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル 3 : 1 ~ 1 : 1) で精製し表題化合物を得た。

収量 1.42 g (5.96 mmol) 収率 75.2%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.82 (2H, t), 3.97-4.00 (3H, m), 5.60-5.65 (2H, m), 7.17-7.29 (10H, m)

【0079】

## 3) アセト酢酸 5, 5-ジフェニル-2-ペンテン-1-イルエステルの合成

5, 5-ジフェニル-2-ペンテン-1-オール 500 mg (2.10 mmol) より実施例 2 の 1) と同様にして得た。

収量 860 mg (2.67 mmol) 収率 定量的

MS (ESI, m/z) 321 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.22 (3H, s), 2.82 (2H, t), 3.40 (2H, s), 3.99 (1H, t), 4.49 (2H, d), 5.52-5.75 (2H, m), 7.16-7.28 (10H, m)

【0080】

4) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(5,5-ジフェニル-2-ペンテン-1-イル)エステルの合成

アセト酢酸 5,5-ジフェニル-2-ペンテン-1-イルエステル 310 mg (0.956 mmol)、3-クロロベンズアルデヒド 139 mg (0.956 mmol) と 3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル 147 mg (0.956 mmol) より実施例 1 の 1) と同様にして得た。

収量 440 mg (0.76 mmol) 収率 79.2%

MS (ESI, m/z) 581 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.25 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.59 (2H, t), 2.79 (2H, t), 3.98 (1H, t), 4.18-4.27 (2H, m), 4.38-4.42 (2H, m), 4.93 (1H, s), 5.48-5.65 (2H, m), 5.95 (1H, s), 7.10-7.26 (14H, m)

【0081】

5) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ (5,5-ジフェニル-2-ペンテン-1-イル) エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(5,5-ジフェニル-2-ペンテン-1-イル)エステル 440 mg (0.76 mmol) より実施例 1 の 2) と同様にして得た。

収量 244 mg (0.46 mmol) 収率 60.1%

MS (ESI, m/z) 528 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.18 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.49-2.51 (2H, m), 3.98 (1H, t), 4.32 (2H, br), 4.81 (1H, s), 5.53 (2H, br), 7.06-7.30 (14H, m), 8.80 (1H, s)

【0082】

実施例 9 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ (5,5-ジフェニル-2-ペンテン-

1-イル) エステルの合成

1) 5, 5-ジフェニルペンタノールの合成

5, 5-ジフェニル-2-ペンテン-1-オール 320 mg (1.34 mmol) と触媒量の 10%パラジウム-炭素にメタノール 10 ml を加え、常圧水素下室温にて 12 時間攪拌した。触媒を濾別し、得られた濾液を減圧下濃縮し未精製のまま表題化合物を得た。

収量 320 mg (1.33 mmol) 収率 定量的

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.26-1.38 (2H, m), 1.55-1.64 (2H, m), 2.00-2.11 (2H, m), 3.59 (2H, q), 3.85-3.92 (1H, m), 7.15-7.30 (10H, m)

【0083】

2) アセト酢酸 (5, 5-ジフェニルペンタン-1-イル) エステルの合成

5, 5-ジフェニルペンタノール 320 mg (1.33 mmol) より実施例 2 の 1) と同様にして得た。

収量 180 mg (0.56 mmol) 収率 41.7%

MS (ESI, m/z) 323 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.28-1.38 (2H, m), 1.63-1.73 (2H, m), 2.07 (2H, dd), 2.22 (3H, s), 3.40 (2H, s), 3.89 (1H, t), 4.10 (2H, t), 7.14-7.30 (10H, m)

【0084】

3) 4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル) エステル 5-(5, 5-ジフェニルペンタン-1-イル) エステルの合成

アセト酢酸 (5, 5-ジフェニルペンタン-1-イル) エステル 180 mg (0.555 mmol)、3-クロロベンズアルデヒド 80.8 mg (0.555 mmol) と 3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル 85.5 mg (0.555 mmol) より実施例 1 の 1) と同様にして得た。

収量 150 mg (0.26 mmol) 収率 55.6%

MS (ESI, m/z) 583 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.11-1.21 (2H, m), 1.50-1.62 (2H, m), 1.84 (3H, s), 1.

93-1.98 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.65 (2H, t), 3.77 (1H, t), 3.89-3.99 (2H, m), 4.27 (2H, t), 4.84 (1H, s), 5.80 (1H, s), 7.02-7.20 (14H, m)

【0085】

4) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(5,5-ジフェニルペンタン-1-イル) エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル) エステル 5-(5,5-ジフェニルペンタン-1-イル) エステル 150 mg (0.257 mmol) より実施例1の2)と同様にして得た。

収量 54.0 mg (0.102 mmol) 収率 39.6%

MS (ESI, m/z) 530 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.05-1.20 (2H, m), 1.55 (2H, t), 1.98 (2H, q), 2.19 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.81-3.99 (3H, m), 4.83 (1H, s), 7.05-7.27 (14H, m), 8.78 (1H, s) 【0086】

実施例10 4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステルの合成

1) 3-オキソペンタン酸 (3,3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステルの合成

3-オキソペンタン酸 メチル 3.0 g (23.1 mg) と 3,3-ジフェニルプロパノール 4.9 g (23.1 mg) とをトルエン 60 ml 中 100℃ で一晩加熱攪拌した。減圧下でトルエンを留去し表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 311 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.10 (3H, t), 2.32-2.45 (3H, m), 2.55 (1H, q), 3.40 (2H, s), 4.03-4.12 (3H, m), 7.16-7.31 (10H, m)

【0087】

2) 4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 5-(2-シアノエチル) エステル 3-(



### 3, 3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステルの合成

3-オキソペンタン酸 (3, 3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステル  
300mg (0.97mmol)、3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル  
50mg (0.97mmol) と 3-クロロベンズアルデヒド 10.9ml (0.97mmol) より実施例 1 の 1) と同様にして得た。

収量 249mg (0.44mmol) 収率 45.2%

MS (ESI, m/z) 569 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.26 (3H, t), 2.32-2.44 (3H, m), 2.55 (1H, q), 3.40 (2H, s), 4.03-4.12 (3H, m), 7.16-7.31 (10H, m)

### 【0088】

3) 4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-6-メチル-1, 4-ジヒドロ  
ピリジン-3, 5-ジカルボン酸 5-(3, 3-ジフェニルプロパン-1-イル)  
エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-6-メチル-1, 4-ジヒドロピ  
リジン-3, 5-ジカルボン酸 5-(2-シアノエチル) エステル 3-(3,  
3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステル 157mg (0.28mmol)  
より実施例 1 の 2) と同様にして得た。

収量 96.6mg (0.19mmol) 収率 67.9%

MS (ESI, m/z) 516 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.26 (3H, t), 2.17 (3H, s), 2.64-2.90 (4H, m), 3.91-  
4.00 (3H, m), 4.28-4.30 (4H, m), 5.00 (1H, s), 5.67 (1H, s), 7.05-7.26 (  
14H, m)

### 【0089】

実施例 11 4-(3-クロロフェニル)-6-(2-シクロヘキシルエトキシ  
メチル)-6-メチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-  
(3, 3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステル

1) 4-クロロアセト酢酸 (3, 3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステ  
ルの合成

4-クロロアセト酢酸エチル 3.2ml (23.7mmol)、3, 3-ジフ

エニル-1-プロパノール 5.00 g (23.6 mmol) をトルエン 100 ml 中、130度で一晩加熱した。減圧下でトルエンを留去し、表題化合物を得た。

収量 8.57 g (25.9 mmol) 収率 定量的

MS (ESI, m/z) 329 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.30-2.46 (2H, m), 2.35 (2H, s), 3.59 (2H, s), 4.00-4.25 (3H, m), 7.15-7.31 (10H, m)

【0090】

2) 4-(2-シクロヘキシルエトキシ)-3-オキソブタン酸 (3,3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステルの合成

水素化ナトリウム (60%油性) 158 mg (3.95 mmol) の THF 5 ml 懸濁液に 4-クロロアセト酢酸 (3,3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステル 610 mg (1.84 mmol) の THF 溶液 2.5 ml を 0℃ で滴下し、室温で 20 分攪拌した。ここにあらかじめ水素化ナトリウム (60%油性) 134 mg (3.36 mmol) の THF 溶液 5 ml に 2-シクロヘキシルエタノール 397 mg (3.09 mmol) を加えて調整したアルコキサイド溶液を 0℃ で加え、室温下、三晩攪拌した。減圧下で THF を留去後、水を加え酢酸エチルで洗浄、水層を 2 規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で酢酸エチルを留去し、表題化合物を得た。

収量 420 mg (0.99 mmol) 収率 54%

MS (ESI, m/z) 423 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.94-1.78 (13H, m), 2.40 (2H, q), 3.49 (2H, s), 3.50 (2H, t), 4.05 (1H, t), 4.07 (2H, s), 4.10 (2H, t), 7.15-7.32 (10H, m)

【0091】

3) 4-(3-クロロフェニル)-2-(2-シクロヘキシルエトキシメチル)-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 5-(2-シアノエチル) エステル 3-(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステルの合成

4-(2-シクロヘキシルエトキシ)-3-オキソブタン酸 (3,3-ジフ

エニルプロパン-1-イル) エステル 91.6 mg (0.217 mmol)、3-クロロベンズアルデヒド 25  $\mu$ l (0.221 mmol) を触媒量の酢酸とピペリジン存在下 2-プロパノール 4 ml 中、室温で三晩攪拌した。溶媒を留去後、2-プロパノール 3 ml、3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル 37.5 mg (0.243 mmol) を加え、80℃で1晩加熱攪拌した。減圧下 2-プロパノールを留去後、残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 2:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 37.9 mg (0.056 mmol) 収率 25.6%

MS (ESI, m/z) 681 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.899-1.75 (13H, m), 2.33 (2H, q), 2.38 (3H, s), 2.64 (2H, t), 3.55-3.63 (2H, m), 3.91 (1H, t), 3.92-4.00 (2H, m), 4.21-4.35 (2H, m), 4.63 (1H, d), 4.70 (1H, d), 4.99 (1H, s), 7.08-7.30 (15H, m)

【0092】

4) 4-(3-クロロフェニル)-6-(2-シクロヘキシルエトキシメチル)-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2-(2-シクロヘキシルエトキシメチル)-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 5-(2-シアノエチル) エステル 3-(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステル 24.1 mg (0.035 mmol) より実施例1の2)と同様にして得た。

収量 20.8 mg (0.033 mmol) 収率 93.5%

MS (ESI, m/z) 628 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.870-1.76 (13H, m), 2.29-2.39 (2H, m), 2.37 (3H, s), 3.62 (2H, t), 3.89 (1H, t), 3.91-3.99 (2H, m), 4.64 (1H, d), 4.71 (1H, d), 5.02 (1H, s), 7.05-7.30 (15H, m)

【0093】

実施例12 4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-6-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボ

ン酸 5-(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル)エステル

1) 3-オキソ-4-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)ブタン酸 (3,3-ジフェニルプロパン-1-イル)エステルの合成

水素化ナトリウム (60%油性) 333 mg (8.07 mmol) の THF 5 ml 懸濁液に 2-(ピペリジン-1-イル)エタノール 350 mg (2.71 mmol) の THF 溶液 2.5 ml を 0℃ で滴下し、室温下 1 時間攪拌した。ここに 4-クロロアセト酢酸 3,3-ジフェニルプロパン-1-イル)エステル 808 mg (2.44 mmol) の THF 溶液 2.5 ml を 0℃ で滴下し、室温で三晩攪拌した。減圧下で THF を留去後、2 規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で酢酸エチルを留去し、表題化合物を得た。

収量 739 mg (1.74 mmol) 収率 71.3%

MS (ESI, m/z) 424 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.38-1.64 (6H, m), 2.32-2.44 (6H, m), 2.55 (2H, t), 3.52 (2H, bs), 3.62 (2H, t), 4.06 (1H, t), 4.09 (2H, t), 4.13 (2H, bs), 7.15-7.27 (10H, m)

【0094】

2) 4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-6-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル)エステルの合成

3-オキソ-4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)ブタン酸 (3,3-ジフェニルプロパン-1-イル)エステル 147 mg (0.348 mmol) より実施例 11 の 3) と同様にして得た。

収量 20.4 mg (0.030 mmol) 収率 8.6%

MS (ESI, m/z) 682 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.43-1.75 (6H, m), 2.34 (2H, q), 2.43 (3H, s), 2.50-2.65 (8H, m), 3.62-3.71 (2H, m), 3.86-4.01 (3H, m), 4.21-4.35 (2H, m), 4.65 (2H, d), 4.73 (2H, d), 4.99 (1H, s), 7.08-7.30 (14H, m), 8.12 (1H, b

s)

【0095】

3) 4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-6-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸  
5-(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-6-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル)エステルをメタノール 1 ml に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 60  $\mu$ l を加え、室温下 2 時間撹拌した。減圧下でメタノールを留去後、2 規定塩酸、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。減圧下、酢酸エチルを留去し表題化合物を得た。

収量 13.6 mg (0.022 mmol) 収率 72.2%

MS (ESI, m/z) 629 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.42-1.70 (6H, m), 2.24-2.36 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.55-2.62 (6H, m), 3.61 (2H, t), 3.84-3.94 (3H, m), 4.55 (1H, d), 4.85 (1H, d), 5.09 (1H, s), 7.03-7.32 (14H, m), 7.57 (1H, bs)

【0096】

実施例 13 2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル)エステル

1) 2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル)エステルの合成

アセト酢酸 3,3-ジフェニルプロピルエステル 740 mg (2.50 mmol)、3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル 394 mg (2.56 mmol) と 3-ニトロベンズアルデヒド 380 mg (2.51 mmol) より実施例 1 の 1) と同様にして得た。

収量 841 mg (1.49 mmol) 収率 59.6%

MS (ESI, m/z) 564 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.30-2.40 (8H, m), 2.66 (2H, t), 3.90 (1H, t), 3.99 (2H, t), 4.12 (2H, q), 4.20-4.36 (2H, m), 5.11 (1H, s), 5.90 (1H, s), 7.11-7.30 (10H, m), 7.38 (1H, t), 7.66-7.72 (1H, m), 7.98-8.04 (1H, m), 8.13 (1H, t)

【0097】

2) 2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 モノ(3, 3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステルの合成

2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル) エステル 5-(3, 3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステル 831 mg (1.47 mmol) より実施例1の2)と同様にして得た。

収量 493 mg (0.96 mmol) 収率 65.4%

MS (ESI, m/z) 511 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.26 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.26-2.33 (2H, m), 3.75-3.90 (3H, m), 5.05 (1H, s), 7.10-7.29 (10H, m), 7.53-7.67 (2H, m), 8.01-8.08 (2H, m), 8.96 (1H, s)

【0098】

実施例14 4-(3-クロロフェニル)-2-メトキシメチル-6-メチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(3, 3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステルの合成

1) 4-メトキシ-3-オキソブタン酸 (3, 3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステルの合成

水素化ナトリウム (60%油性) 160 mg の THF 5 ml 懸濁液に4-クロロアセト酢酸 (3, 3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステル 0.879 mg (2.66 mmol) の THF 2.5 ml 溶液を0℃で滴下し、30分攪拌した。ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (28%) 820 ml を加えた。一晩攪拌後メタノールを加え、濃縮し、酢酸エチルと水で分液して硫酸ナトリウ

ムで乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 3：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 372 mg (1.13 mmol) 収率 42.9%

MS (ESI, m/z) 327 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.39 (2H, dt), 3.41 (3H, s), 3.48 (2H, s), 4.03-4.12 (5H, m), 7.15-7.32 (10H, m)

【0099】

2) 4-(3-クロロフェニル)-2-メトキシメチル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 5-(2-シアノエチル)エステル 3-(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル)エステルの合成

4-メトキシ-3-オキソブタン酸 (3,3-ジフェニルプロパン-1-イル)エステル 205.9 mg (0.63 mmol) と 3-クロロベンズアルデヒド 88.7 mg (0.63 mmol) を 2-プロパノール 4 ml 中触媒量の酢酸とピペリジン存在下室温で一晩攪拌した。3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル 97.2 mg (0.63 mmol) をこれに加え、70℃で1晩加熱攪拌した。減圧下で2-プロパノールを留去後残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール 100：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 24.9 mg (0.04 mmol) 収率 6.7%

MS (ESI, m/z) 585 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.29-2.38 (5H, m), 2.62-2.71 (2H, m), 3.48 (3H, s), 3.88-3.99 (3H, m), 4.28 (2H, ddd), 4.60 (1H, d), 4.68 (1H, d), 4.99 (1H, s), 7.02-7.30 (14H, m)

【0100】

3) 4-(3-クロロフェニル)-2-メトキシメチル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2-メトキシメチル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 5-(2-シアノエチル)エステル 3-(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル)エステル 23.9 mg (0.0

4 mmol) より実施例 1 の 2) と同様にして得た。

収量 10.9 mg (0.02 mmol) 収率 50.1%

MS (ESI, m/z) 530 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.33-2.38 (5H, m), 3.49 (3H, s), 3.87-3.96 (3H, m), 4.65 (1H, d), 4.66 (1H, d), 5.00 (1H, s), 7.08-7.28 (15H, m)

【0101】

実施例 15 4-(4-(3-クロロフェニル)-5-(3,3-ジフェニルプロポキシカルボニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボニル)ピペラジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル)エステル 258 mg (0.51 mmol)、1-t-ブトキシカルボニルピペラジン 143 mg (0.77 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 117 mg (0.61 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン 18 mg (0.14 mmol) をジクロロメタン 15 ml 中室温で 1 晩攪拌した。水、1 規定塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 1:2) で精製し表題化合物を得た。

収量 259 mg (0.39 mmol) 収率 76.5%

MS (ESI, m/z) 668 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.40-1.48 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.73 (3H, s), 2.10-2.22 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.85-3.15 (4H, m), 3.62-3.92 (5H, m), 4.96 (1H, s), 5.24 (1H, s), 6.92 (2H, d), 7.08-7.29 (12H, m)

【0102】

実施例 16 5-カルバモイル-4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル)エステル

アセトアセトアミド 208 mg (2.06 mmol)、3-クロロベンズアルデヒド 0.23 ml (2.00 mmol) とピペリジン 0.02 ml (0.20



mmol) を触媒量の p-トルエンスルホン酸の存在下でベンゼン 30 ml 中、水を除きつつ 1 晩加熱環流させた。酢酸エチルを加え 1 規定塩酸、ついで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し 2-アセチル-3-(3-クロロフェニル) アクリルアミドを得た。これに 2-プロパノール 10 ml、3-アミノクロトン酸 (3, 3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステル 486 mg (1.65 mmol) を加え 80℃ で 1 晩加熱攪拌した。減圧下で 2-プロパノールを留去後残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 1: 2) で精製し表題化合物を得た。

収量 428 mg (0.85 mmol) 収率 41.3%

MS (ESI, m/z) 499 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.30 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.38 (2H, q), 3.95 (1H, t), 4.02 (2H, t), 4.76 (1H, s), 5.21 (2H, s), 5.58 (1H, s), 7.13-7.30 (14H, m)

【0103】

実施例 17 4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-6-(2-(ピリジン-2-イル) エトキシメチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 5-(3, 3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステルの合成

1) 3-オキソ-4-(2-(ピリジン-2-イル) エトキシ) ブタン酸 (3, 3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステルの合成

水素化ナトリウム (60%油性) 326 mg (8.16 mmol) の THF 10 ml 懸濁液に 2-(ピリジン-2-イル) エタノール 503 mg (4.08 mmol) を 0℃ で滴下し、30 分攪拌した。4-クロロアセト酢酸 (3, 3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステル 0.90 mg (2.72 mmol) の THF 3 ml 溶液を 0℃ で滴下し、室温で一晩攪拌した。メタノールを加え、濃縮し、酢酸エチルと水で分液して硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール 100: 1) で精製し表題化合物を得た。

収量 699 mg (1.68 mmol) 収率 61.6%

MS (ESI, m/z) 418 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.34-2.45 (2H, m), 3.10 (2H, ddd), 3.42 (2H, s), 3.90 (1H, t), 4.00-4.12 (5H, m), 4.46 (1H, t), 7.11-7.26 (10H, m), 7.56-7.64 (2H, m), 8.51-8.54 (2H, m)

【 0 1 0 4 】

2) 3-アミノ-4-(2-(ピリジン-2-イル)エトキシ)クロトン酸 (3, 3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステルの合成

3-オキソ-4-(2-(ピリジン-2-イル)エトキシ)ブタン酸 (3, 3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステル 652.7 mg (1.56 mmol) と酢酸アンモニウム 361 mg (4.69 mmol) を、2-プロパノール中 50℃ で 5 時間加熱攪拌した。2-プロパノールを濃縮し、酢酸エチルで塩基性にした水層を抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水、で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し濾過、濃縮した。

収量 650 mg (1.56 mmol) 収率 99.8%

MS (ESI, m/z) 417 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.34-2.41 (2H, m), 3.11 (2H, ddd), 3.87 (1H, t), 3.99 (1H, t), 4.04-4.11 (3H, m), 4.46 (1H, t), 7.13-7.27 (10H, m), 7.59-7.64 (2H, m), 8.53-8.55 (2H, m)

【 0 1 0 5 】

3) 4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-6-(2-(ピリジン-2-イル)エトキシメチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル) エステル 5-(3, 3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステルの合成

3-アミノ-4-(2-(ピリジン-2-イル)エトキシ)クロトン酸 (3, 3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステル 651 mg (1.56 mmol) と 3-(3-クロロベンジリデン) アセト酢酸 2-シアノエチル 440 mg (1.56 mmol) を 2-プロパノール 8 ml 中で、70℃ で 1 晩加熱攪拌した。減圧下で 2-プロパノールを留去後残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール 100:3) で精製し表題化合物を得た。

収量 514 mg (0.78 mmol) 収率 49.6%

MS (ESI, m/z) 676 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.18 (3H, s), 2.32-2.39 (2H, m), 2.64 (2H, t), 3.85-4.10 (6H, m), 4.47 (2H, ddd), 5.30 (1H, s), 7.05-7.27 (15H, m), 7.59-7.64 (2H, m), 8.51-8.60 (2H, m)

【0106】

4) 4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-6-(2-(ピリジン-2-イル)エトキシメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 5-(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-6-(2-(ピリジン-2-イル)エトキシメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル)エステル 198 mg (0.34 mmol) をメタノール 10 ml に溶解し 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.68 ml を加え、室温で 2 時間撹拌した。減圧下でメタノールを留去後 2 規定塩酸を加え、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物は濃縮し、薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した後ヘキサンと酢酸エチルから再結晶し表題化合物を得た。

収量 43.8 mg (0.070 mmol) 収率 21%

MS (ESI, m/z) 623 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.27-2.33 (5H, m), 3.14 (2H, t), 3.88-3.99 (5H, m), 4.74 (2H, s), 5.00 (1H, s), 7.04-7.40 (15H, m), 7.63-7.65 (2H, m), 8.59-8.61 (2H, m)

【0107】

実施例 18 2-(2-ベンジルオキシエトキシメチル)-4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル)エステルの合成

1) 4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-3-オキソブタン酸 (3,3-ジフェニルプロパン-1-イル)エステルの合成

2-ベンジルオキシエタノール 433 mg (2.85 mmol)、4-クロロアセト酢酸 (3,3-ジフェニルプロパン-1-イル)エステル 777 mg (

2. 35 mmol) より実施例 12 の 1) と同様にして得た。

収量 821 mg (1.84 mmol) 収率 78.3%

MS (ESI, m/z) 445 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.38 (2H, q), 3.51 (2H, s), 3.59-3.72 (4H, m), 4.04 (1H, t), 4.06-4.16 (2H, m), 4.18 (2H, s), 4.54 (2H, s), 7.14-7.37 (15H, m)

【0108】

2) 2-アセチル-3-(3-クロロフェニル)アクリル酸 2-シアノエチルアセト酢酸 2-シアノエチルエステル 1.00 g (6.45 mmol)、3-クロロベンズアルデヒド 730 μl (6.44 mmol) を触媒量の酢酸とピペリジン存在下、2-プロパノール 100 ml 中室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、表題化合物を得た。

収量 1.79 g (6.44 mmol) 収率 定量的

MS (ESI, m/z) 278 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.05 (3H, s), 2.63 (2H, t), 3.92 (2H, t), 7.00-7.88 (5H, m)

【0109】

3) 2-(2-ベンジルオキシエトキシメチル)-4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 5-(2-シアノエチル)エステル 3-(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル)エステルの合成

3-オキソ-4-(2-(ピリジン-2-イル)エトキシ)ブタン酸 (3,3-ジフェニルプロパン-1-イル)エステル 821 mg (1.84 mmol)、酢酸アンモニウム 435 mg (5.64 mmol) を 2-プロパノール 8 ml 中、50℃で一晩加熱攪拌した。減圧下 2-プロパノールを留去後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。ここに 2-アセチル-3-(3-クロロフェニル)アクリル酸 2-シアノエチル 503 mg (1.81 mmol)、2-プロパノール 30 ml を加え、70℃で一晩加熱攪拌した。減圧下 2-プロパノ

ールを留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーヘキサン：酢酸エチル 2：1) で精製し表題化合物を得た。

収量 189 mg (0.27 mmol) 収率 14.7%

MS (ESI, m/z) 629 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.64 (3H, s), 2.32 (2H, q), 2.63 (2H, t), 3.65-3.73 (4H, m), 3.91 (1H, t), 3.90-4.00 (2H, m), 4.24-4.32 (2H, m), 4.60 (2H, s), 4.71 (1H, d), 4.78 (1H, d), 4.98 (1H, s), 7.08-7.38 (19H, m), 7.64 (1H, bs)

【0110】

4) 2-(2-ベンジルオキシエトキシメチル)-4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステルの合成

2-(2-ベンジルオキシエトキシメチル)-4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 5-(2-シアノエチル) エステル 3-(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステル 75.0 mg (0.106 mmol) をメタノール 4 ml に溶解し 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 212 μl を加え、室温で 3 時間半攪拌した。減圧下でメタノールを留去後、2 規定塩酸、水を加えると、黄色固体が析出した。これをろ別し、薄層シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル 2：1) で精製し表題化合物を得た。

収量 49.6 mg (0.076 mmol) 収率 71.8%

MS (ESI, m/z) 650 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.16 (3H, s), 2.32 (2H, q), 3.66-3.73 (4H, m), 3.88 (1H, t), 3.90-3.98 (2H, m), 4.59 (2H, s), 4.72 (1H, d), 4.79 (1H, d), 5.00 (1H, s), 7.04-7.36 (19H, m), 7.64 (1H, bs)

【0111】

実施例 19 2-(2-(アゼパン-1-イル)エトキシメチル)-4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステル

1) 4-(2-(アゼパン-1-イル)エトキシ)-3-オキソブタン酸 (3, 3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステルの合成

水素化ナトリウム (60%油性) 339mg (8.46mmol) の THF 5ml 懸濁液に 2-(アゼパン-1-イル) エタノール 410mg (2.86mmol) の THF 溶液 2.5ml を 0℃ で滴下し、室温下 1 時間攪拌した。4-クロロアセト酢酸 (3, 3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステル 769mg (2.32mmol) の THF 溶液 2.5ml を 0℃ で滴下し、室温で一晩攪拌した。減圧下で THF を留去後、2 規定塩酸で酸性にした後、塩化メチレンで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で塩化メチレンを留去し、表題化合物を得た。

収量 929mg (2.12mmol) 収率 91.3%

MS (ESI, m/z) 438 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.54-1.78 (8H, m), 2.40 (2H, q), 2.68-2.76 (4H, m), 2.75 (2H, t), 3.52 (2H, bs), 3.60 (2H, t), 4.05 (1H, t), 4.09 (2H, t), 4.13 (2H, s), 7.15-7.31 (10H, m)

【0112】

2) 2-(2-(アゼパン-1-イル)エトキシメチル)-4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 5-(2-シアノエチル) エステル 3-(3, 3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステルの合成

4-(2-(アゼパン-1-イル)エトキシ)-3-オキソブタン酸 (3, 3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステル 981mg (2.24mmol)、酢酸アンモニウム 529mg (6.86mmol) を 2-プロパノール 10ml 中、50℃で一晩加熱攪拌した。減圧下 2-プロパノールを留去後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で酢酸エチルを留去した。ここに 2-アセチル-3-(3-クロロフェニル) アクリル酸 2-シアノエチル 563mg (2.03mmol)、2-プロパノール 50ml を加え、70℃で一晩加熱攪拌した。減圧下 2-プロパノールを留去後、シリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン

: メタノール 95 : 5) で精製し表題化合物を得た。

収量 331 mg (0.48 mmol) 収率 23.4%

MS (ESI, m/z) 696 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.50-1.75 (8H, m), 2.30-2.43 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.57-2.66 (4H, m), 2.70-2.85 (4H, m), 3.55-3.72 (2H, m), 3.85-4.00 (3H, m), 4.22-4.33 (2H, m), 4.68 (1H, d), 4.76 (1H, d), 4.99 (1H, s), 7.05-7.30 (14H, m), 8.08 (1H, s)

【0113】

3) 2-(2-(アゼパン-1-イル)エトキシメチル)-4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル)エステルの合成

2-(2-(アゼパン-1-イル)エトキシメチル)-4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 5-(2-シアノエチル)エステル 3-(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル)エステル 331 mg (0.475 mmol) をメタノール 15 ml に溶解し 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 950  $\mu$ l を加え、室温で 3 時間半攪拌した。減圧下でメタノールを留去後、2 規定塩酸、水を加えると、黄色固体が析出した。これをろ別し、薄層シリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール 10:1) で精製した。続いてヘキサン:酢酸エチル 3:1 中で結晶化させ、ろ過、洗浄後、減圧下乾燥して表題化合物を得た。

収量 9.3 mg (0.0145 mmol) 収率 3.1%

MS (ESI, m/z) 643 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.56-1.71 (8H, m), 2.22-2.32 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.70-2.88 (6H, m), 3.65-3.74 (2H, m), 3.85-3.95 (3H, m), 4.60 (1H, d), 4.88 (1H, d), 5.09 (1H, s), 7.02-7.32 (14H, m), 7.53 (1H, bs)

【0114】

実施例 20 4-(3-クロロフェニル)-2-(2-ヒドロキシエトキシメチル)-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル)エステル

1) 4-(3-クロロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエトキシメチル)-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル)エステルの合成

2-(2-ベンジルオキシエトキシメチル)-4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル)エステル 98.9 mg (0.140 mmol) を酢酸エチル 10 ml に溶解し、5%パラジウム炭素存在下、常圧水素雰囲気下室温にて4日間攪拌した。5%パラジウム炭素を濾別後、濾液を減圧下濃縮し表題化合物を得た。

収量 87.5 mg (0.142 mmol) 収率 定量的

MS (ESI, m/z) 613 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.34 (2H, q), 2.38 (3H, s), 2.64 (2H, t), 3.66-3.71 (4H, m), 3.91-4.00 (3H, m), 4.23-4.35 (2H, m), 4.74 (1H, d), 4.81 (1H, d), 5.00 (1H, s), 7.08-7.30 (14H, m), 7.58 (1H, bs)

【0115】

2) 4-(3-クロロフェニル)-2-(2-ヒドロキシエトキシメチル)-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエトキシメチル)-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル)エステル 87.5 mg (0.142 mmol) より実施例1の2)と同様にして得た。

収量 50.4 mg (0.09 mmol) 収率 64.1%

MS (ESI, m/z) 562 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.25-2.34 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.45-3.60 (4H, m), 3.80-3.89 (3H, m), 4.63 (1H, d), 4.69 (1H, d), 4.97 (1H, s), 7.09-7.34 (14H, m), 8.58 (1H, bs)



【0116】

実施例 21 4-(3-クロロフェニル)-5-(2-ジメチルアミノエチルカルバモイル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (3,3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステル

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ (3,3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステル 304 mg (0.60 mmol)、N,N-ジメチルエチレンジアミン 0.1 ml (0.91 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 140 mg (0.73 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン 18 mg (0.15 mmol) をジクロロメタン 10 ml 中室温で 1 晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール 95：5) で精製し表題化合物を得た。

収量 257 mg (0.45 mmol) 収率 74.9%

MS (ESI, m/z) 570 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.08 (6H, s), 2.23-2.39 (4H, m), 2.26 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.13-3.34 (2H, m), 3.90-4.03 (3H, m), 4.76 (1H, s), 5.44 (1H, s), 6.08 (1H, s), 7.10-7.32 (14H, m)

【0117】

実施例 22 4-(3-クロロフェニル)-5-シアノ-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (3,3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステルの合成

アセト酢酸 (3,3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステル 544 mg (1.84 mmol)、3-アミノクロトニトリル 155 mg (1.89 mmol) と 3-クロロベンズアルデヒド 0.21 ml (1.85 mmol) より実施例 1 の 1) と同様にして得た。

収量 560 mg (1.16 mmol) 収率 63.0%

MS (ESI, m/z) 481 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.09 (3H, s), 2.17-2.27 (2H, m), 2.39 (3H, s), 3.73 (

1H, t), 3.91 (2H, t), 4.58 (1H, s), 5.77 (1H, s), 6.96-7.01 (2H, m), 7.11-7.30 (12H, m)

【0118】

実施例 23 4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-6-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル)エステル

1) 3-オキソ-4-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)ブタン酸 ベンジルエステルの合成

水素化ナトリウム (60%油性) 2.6 g (66 mmol) の THF 150 ml 懸濁液に 2-(1-ピペリジン)エタノール 4.4 ml (33 mmol) を 0℃ で滴下し、30 分攪拌した。4-クロロアセト酢酸 ベンジル 5.00 g (22 mmol) の THF 10 ml 溶液を 0℃ で滴下し、室温で一晩攪拌した。メタノールを加え、濃縮し、酢酸エチルと酸性水で分液し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、表題化合物を得た。

収量 6.56 g (20.5 mmol) 収率 93.1%

MS (ESI, m/z) 320 (M+H)+

1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.43-1.46 (2H, m), 1.68-1.73 (4H, m), 2.64-2.68 (2H, m), 2.74 (2H, t), 3.54-3.58 (2H, m), 3.72 (2H, dd), 4.15 (2H, s), 5.17 (2H, s), 7.31-7.37 (5H, m)

【0119】

2) 3-アミノ-4-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)クロトン酸 ベンジルの合成

3-オキソ-4-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)ブタン酸 ベンジルエステル 500 mg (1.57 mmol) と酢酸アンモニウム 362 mg (4.70 mmol) より実施例 17 の 2) と同様にして得た。

収量 435 mg (1.37 mmol) 収率 87.3%

MS (ESI, m/z) 319 (M+H)+

1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.43-1.47 (2H, m), 1.54-1.61 (4H, m), 2.40-2.46 (4H,

m), 2.52 (2H, t), 3.57 (2H, t), 4.08 (2H, s), 4.53 (1H, s), 5.12 (2H, s), 7.27-7.36 (5H, m)

【0120】

3) 4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-6-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 5-ベンジルエステル 3-(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル)エステルの合成

アセト酢酸 (3,3-ジフェニルプロパン-1-イル)エステル 444 mg (1.5 mmol) と 3-クロロベンズアルデヒド 210 mg (1.5 mmol) を 2-プロパノール 9 ml 中触媒量の酢酸とピペリジン存在下室温で一晩撹拌した。3-アミノ-4-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)クロトン酸 ベンジル 435 mg (1.37 mmol) をこれに加え、70℃で1晩加熱撹拌した。減圧下で2-プロパノールを留去後残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール 100:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 425 mg (0.59 mmol) 収率 39%

MS (ESI, m/z) 719 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.41-1.51 (2H, m), 1.57-1.67 (4H, m), 2.29 (2H, dd), 2.42 (3H, s), 2.44-2.54 (4H, m), 3.57-3.72 (2H, m), 3.85-3.97 (3H, m), 4.66 (2H, dd), 5.10 (2H, dd), 5.30 (1H, s), 7.04-7.27 (19H, m), 7.74 (1H, s)

【0121】

4) 4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-6-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-6-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 5-ベンジルエステル 3-(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル)エステル 147 mg を酢酸エチル 3 ml 中触媒量の5%パラジウム炭素存在下水素気流下

で六晩激しく攪拌した。反応物を濾過し、濃縮して、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して、表題化合物を得た。

収量 21.5 mg (0.034 mmol) 収率 39%

MS (ESI, m/z) 629 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.48-1.57 (2H, m), 1.60-1.72 (4H, m), 2.28-2.63 (11H, m), 2.42, 3.66-3.75 (2H, m), 3.81-3.96 (3H, m), 4.53 (1H, d), 4.79 (1H, d), 5.05 (1H, s), 7.00-7.35 (15H, m)

【0122】

実施例 24 5-(ベンジルオキシカルボニルメチルカルバモイル)-4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 3,3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステル

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステル 304 mg (0.60 mmol)、グリシンベンジルエステル 196 mg (1.19 mmol) より実施例 15 と同様にして得た。

収量 313 mg (0.48 mmol) 収率 80.0%

MS (ESI, m/z) 647 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.20-2.42 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.90-4.08 (5H, m), 4.81 (1H, s), 5.15 (2H, s), 5.51 (1H, s), 5.87 (1H, t), 7.08-7.40 (19H, m)

【0123】

実施例 25 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)カルバモイル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (3,3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステル

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステル 301 mg (0.60 mmol)、シンナミルアミン 120 mg (0.90 mmol) より実施例 15 と同様にして得た。

収量 166 mg (0.27 mmol) 収率 44.9%

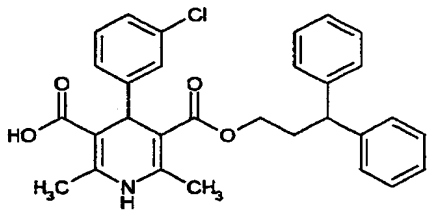
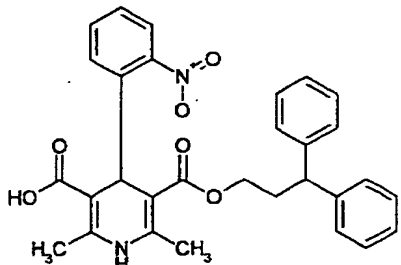
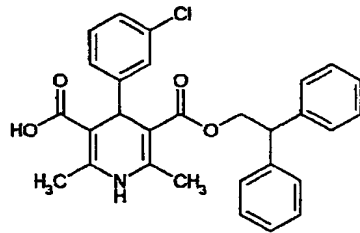
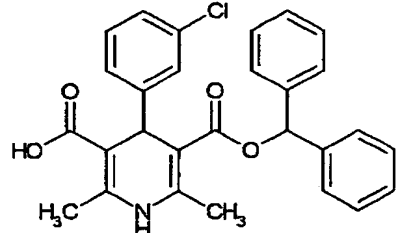
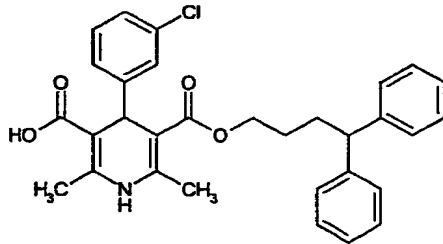
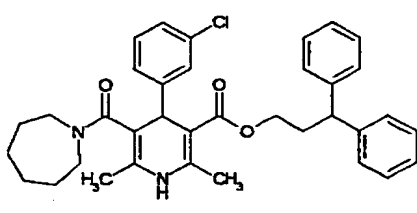
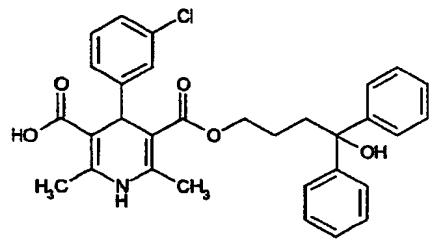
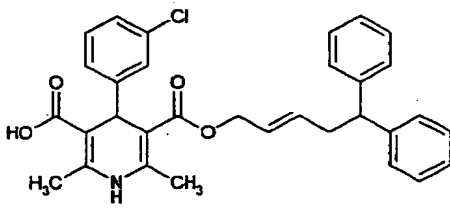
MS (ESI, m/z) 615 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.25 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.28-2.40 (2H, m), 3.90 (1H, t), 3.94-4.08 (4H, m), 4.80 (1H, s), 5.44 (1H, s), 5.49 (1H, s), 6.07 (1H, dt), 6.30 (1H, d), 7.06-7.32 (19H, m)

実施例 1 ~ 2 5 で得た化合物の構造式を下記の表に示す。表中の数字は実施例の番号である。

【0124】

【表1】

	1		5
	2		6
	3		7
	4		8

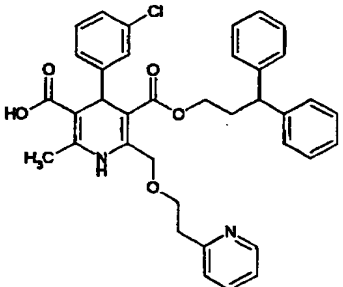
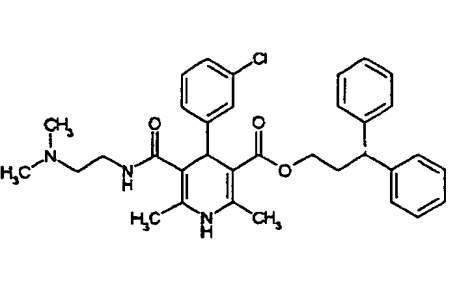
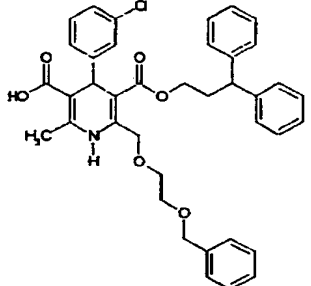
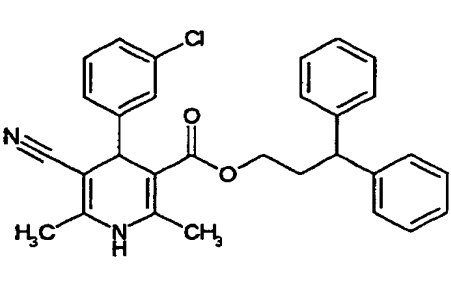
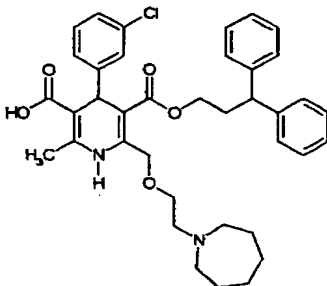
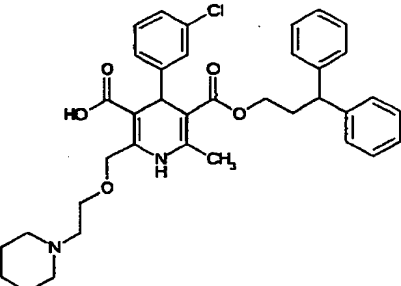
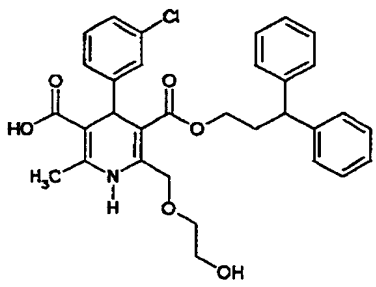
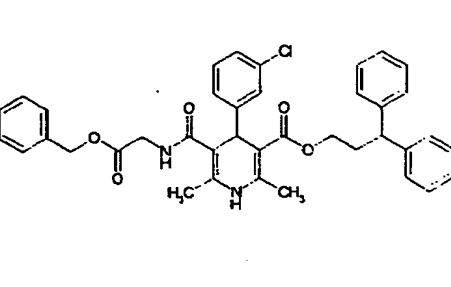
【0125】

【表2】

	9		13
	10		14
	11		15
	12		16

【0126】

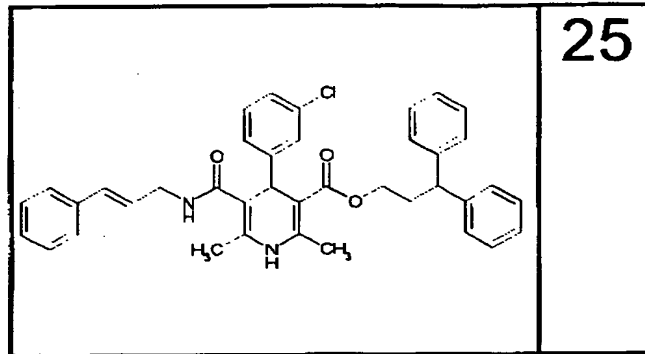
【表 3】

	17		21
	18		22
	19		23
	20		24



【0127】

【表4】



【0128】

(試験例) L型カルシウムチャンネル阻害活性

ラット摘出胸部大動脈標本のKCl 拘縮に対する弛緩反応を利用した下記に示す方法により、本発明のジヒドロピリジン誘導体のL型カルシウムチャンネルに対する阻害活性を測定した。

## 1) ラット摘出胸部大動脈標本の作成法

Sprague-Dawley系ラットから摘出した胸部大動脈条片を用いた。血管をリング状になるように約3mm 幅で切断し、血管内皮細胞を機械的に除去した。標本をO<sub>2</sub> (95%)及び CO<sub>2</sub> (5%) の混合ガスを通気したTyrode液 (158.3 mM NaCl, 4.0 mM KCl, 1.05 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.42 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 10 mM NaHCO<sub>3</sub>, 2 mM CaCl<sub>2</sub>, 5mM Glucose) 中のストレインゲージに懸垂し、2gの静止張力を負荷した。血管の張力はトランスデューサーを用い、張力用アンプ (EF-601G; 日本光電) により増幅してマルチペンレコーダー (理化電機工業) に記録した。実験は37℃の条件下で実施した。

【0129】

## 2) KCl拘縮に対する弛緩反応の測定

張力が安定した後に、標本槽内の栄養液をHigh K<sup>+</sup> Tyrode液 (112.3 mM NaCl, 50 mM KCl, 1.05 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.42 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 10 mM NaHCO<sub>3</sub>, 2 mM CaCl<sub>2</sub>, 5 mM glucose) に置換して収縮反応を得た。30分後、標本槽内をnormal Tyrode 液に置換した。再び、標本槽内を High K<sup>+</sup> Tyrode液に置換して収縮反応を観察し、

最大収縮反応を得た後に試験化合物を90分間隔で $10^{-7}$ 、 $10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ M になるように累積的に添加した。最大収縮反応に対する試験化合物の抑制率をL型カルシウムチャンネルに対する阻害活性の指標とした。

## 【0130】

(試験例) N型カルシウムチャンネル阻害活性 (蛍光色素法)

ヒト神経芽腫細胞IMR-32はATCC(American Type Culture Collection)から入手した。培地はフェノールレッド不含、アールス塩 (earle's salts supplyment) 含有のイーグル最小培地 (Eagle minimum essential medium) (GIBCO)に2mM L-グルタミン (GIBCO)、1mM ピルビン酸ナトリウムpH6.5 (GIBCO)、antibiotic/antimicotic混合液 (GIBCO)、10%牛胎児血清 (Cell Culture Technologies) を用いた。ポリ-D-リジン (SIGMA製) 処理、コラーゲン (COLLAGEN VITROGEN100: コラーゲン社製) 処理、を施したガラス底面の直径35mmディッシュ (イワキガラス製) に3mlの $1 \times 10^5$ 個/mlのIMR-32細胞を播いた。2日培養後、終濃度1mMジブチルcAMP (dibutyl cAMP)、 $2.5 \mu\text{M}$  ブロモデオキシウリジン (bromodeoxyuridine) (SIGMA製) を添加し、さらに10から14日培養した細胞を活性測定に用いた。上記のように調製したIMR-32細胞の培地を1mlの $10 \mu\text{M}$  fura-2/AM (同仁化学製) を含むフェノールレッド不含、アールス塩 (earle's salts supplyment) 含有のイーグル最小培地 (Eagle minimum essential medium) (GIBCO)に置換し、 $25^{\circ}\text{C}$ で1時間インキュベートした。

次に培地をfura-2/AMを取り除いたフェノールレッド不含、アールス塩 (earle's salts supplyment) 含有のイーグル最小培地 (Eagle minimum essential medium) (GIBCO)に置換し $37^{\circ}\text{C}$ で1時間インキュベートした。その後、培地をレコーディングメディウム (20mM HEPES-KOH、115mM NaCl、5.4mM KCl、0.8mM MgCl<sub>2</sub>、1.8mM CaCl<sub>2</sub>、13.8mM D-グルコース) に置換した。N型カルシウムチャンネル阻害活性は、蛍光顕微鏡 (ニコン製) と画像解析装置ARGUS50 (浜松ホトニクス製) を用い測定解析した。すなわち $1 \mu\text{M}$ のニフェジピンを含有するレコーディングメディウム (20mM HEPES-KOH、115mM NaCl、5.4mM KCl、0.8mM MgCl<sub>2</sub>、1.8mM CaCl<sub>2</sub>、13.8mM D-グルコース) をYチューブ法にて測定細胞に2分間投与還流し、その後60mM塩化カリウム含有刺激用薬剤の急速投与をYチューブ

ブ法にて急速投与した後、試験化合物を0.1、1、10  $\mu$ Mを含んだ60mM塩化カリウム含有刺激用薬剤を順次、Yチューブ法にて急速投与することによりチャンネル阻害活性を測定した。最後に1  $\mu$ MのオメガコノトキシンGVIA（ペプチド研究所製）を含んだ60mM塩化カリウム含有刺激用薬剤をYチューブ法にて急速投与することによりN型カルシウムチャンネルを100%阻害された状態とした。

【0131】

表-5に、N型カルシウムチャンネル阻害活性（pIC50値）とL型カルシウムチャンネル阻害活性（IC50値）の測定結果を示す。

【0132】

【表5】

実施例	N type阻害 pIC50	L-type阻害 IC50 ( $\mu$ M)
12	5.80	2.69
14	5.92	4.28
15	6.43	20.8
20	5.75	2.78
23	5.92	1.80

【0133】

上記から明らかなの如く新規ジヒドロピリジン誘導体は優れたN型カルシウムチャンネル阻害活性を示した。

また、L型カルシウムチャンネルの阻害活性を測定したところいずれも活性は弱いものであり、L型カルシウムチャンネルとの選択性も優れていた。

【0134】

【発明の効果】

本発明の新規ジヒドロピリジン誘導体は選択的にN型カルシウムチャンネル阻害活性を示した。従って本発明の新規ジヒドロピリジン誘導体は脳梗塞、脳出血（クモ膜下出血を含む）などの発症後急性期の虚血による脳障害の改善、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALSなどの進行性脳変性疾患（progress neurodegenerative disease）の諸症状改善、頭部損傷

による脳障害の改善、糖尿病あるいは閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛および冷感の改善、手術後の痛み、偏頭痛、内臓痛などの種々の痛みの改善、気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患、気分障害及びエタノール嗜癖禁断症状などの薬物嗜癖禁断症状の治療方法を提供するものである。

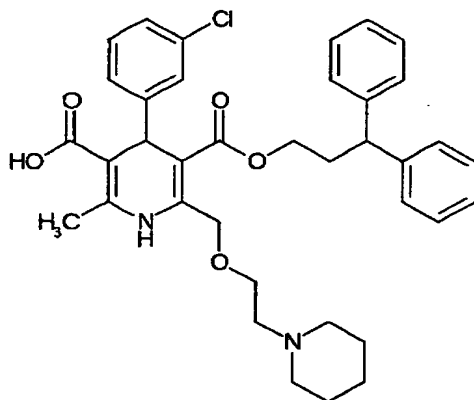
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 選択的にN型カルシウムチャンネル阻害活性を示す化合物を提供すること。

【解決手段】 下記式のジヒドロピリジン誘導体、その類縁体又はこれらの医薬的に許容しうる塩は、N型カルシウムチャンネルに選択的な阻害活性を示し、これをN型カルシウムチャンネルに関与する各種疾病の治療薬として用いる。

【化 1】



出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000000066]

1. 変更年月日	1991年 7月 2日
[変更理由]	住所変更
住 所	東京都中央区京橋1丁目15番1号
氏 名	味の素株式会社